THESES

PRÉSENTÉES À

L' UNIVERSITE DE PARIS VI

POUR OBTENIR LE TITRE DE

DOCTEUR DE L' UNIVERSITE DE PARIS

Spécialité : Sciences Physiques
Mention : Chimie Organique

par

JEAN GUILLAUMEL

1ère *Thèse :*

"NOUVEAUX SYSTÈMES POLYCYCLIQUES CONSTITUÉS PAR ACCOLEMENT D'UN HÉTÉROCYCLE AZOTÉ AU SQUELETTE DU BENZOFURANNE"

2ème *Thèse :*

"INTÉRÊT PHARMACOLOGIQUE DES DÉRIVÉS DU BENZOFURANNE"

Soutenues le 9 Février 1973 devant la commission composée de :

Messieurs	P. CADIOT	*Président*
	J. NORMANT	*Examinateur*
	R. ROYER	" "
	P. DEMERSEMAN	" "

THESES

PRÉSENTÉES À

L' UNIVERSITE DE PARIS VI

POUR OBTENIR LE TITRE DE

DOCTEUR DE L' UNIVERSITE DE PARIS

Spécialité : Sciences Physiques
Mention : Chimie Organique

par

JEAN GUILLAUMEL

1ère Thèse :

"NOUVEAUX SYSTÈMES POLYCYCLIQUES CONSTITUÉS PAR ACCOLEMENT D'UN HÉTÉROCYCLE AZOTÉ AU SQUELETTE DU BENZOFURANNE"

2ème Thèse :

"INTÉRÊT PHARMACOLOGIQUE DES DÉRIVÉS DU BENZOFURANNE"

Soutenues le 9 Février 1973 devant la commission composée de :

Messieurs	P. CADIOT	*Président*
	J. NORMANT	*Examinateur*
	R. ROYER	" "
	P. DEMERSEMAN	" "

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents

A ma femme

A ma fille

Ce travail a été réalisé dans le Service de Chimie de la Fondation Curie - Institut du Radium, sous la direction de Monsieur R. ROYER, Directeur de Recherche au C.N.R.S.; Directeur Adjoint et Chef de Service à la Fondation Curie - Institut du Radium.

Que Monsieur ROYER trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance pour m'avoir accueilli et m'avoir guidé pendant ces années passées dans son laboratoire. Je le remercie aussi des conseils qu'il m'a toujours prodigués lors de la réalisation de ce travail, ainsi que de la compréhension dont il a fait preuve à mon égard.

En acceptant la responsabilité de Directeur Universitaire de thèse et la présidence de mon jury, Monsieur le Professeur P. CADIOT me fait un grand honneur. Je suis heureux de l'en remercier.

Que Monsieur J. NORMANT trouve ici l'assurance de ma gratitude pour l'intérêt qu'il a bien voulu me porter et pour sa présence dans ce jury.

Je remercie également Monsieur P. DEMERSEMAN, Maître de Recherche au C.N.R.S., Chef de Laboratoire à la Fondation Curie - Institut du Radium avec qui j'ai plus particulièrement collaboré, pour l'aide constante qu'il m'a prodiguée en de nombreux domaines. Qu'il trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur R. LATARJET, Chef de Service à l'Institut Pasteur, Directeur de la Section de Biologie de la Fondation Curie - Institut du Radium a permis la réalisation de ce travail en m'accueillant dans cet organisme et en m'y fournissant les moyens de travail nécessaires. Je suis heureux de l'en remercier.

Ce travail a pu être mené à bien grâce à une bourse et à des crédits de la D.R.M.E. dont j'ai eu la chance de bénéficier. Je tiens à exprimer ma très vive reconnaissance à Monsieur le Professeur J-E DUBOIS et au Pharmacien Chimiste en Chef de 1ère Classe E. JEZEQUEL grâce auxquels cette bourse et ces crédits m'ont été renouvelés.

Je sais gré à Madame N. PLATZER pour l'aide efficace qu'elle m'a apportée en acceptant de déterminer les nombreux spectres de R.M.N. nécessaires à l'établissement des structures.

Je remercie également mesdames A. CHEUTIN et M-L. DESVOYE qui ont bien voulu assurer la partie spectroscopique infrarouge de ce travail.

Il m'est enfin agréable d'associer ici à ma reconnaissance mes camarades de laboratoire, les chercheurs et le personnel de nombreux Services de la Fondation Curie - Institut du Radium qui, à titres divers, n'ont jamais manqué de m'apporter une aide efficace et sympathique à la réalisation de ce travail.

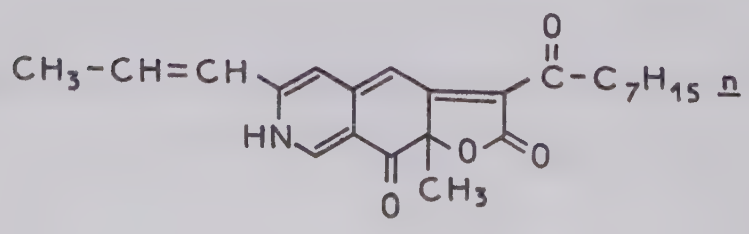
I N T R O D U C T I O N

Parmi les divers systèmes polycycliques qui dérivent du benzofuranne, les plus connus sont, sans nul doute, ceux qui résultent de l'accolement d'un hétérocycle oxygéné supplémentaire à son homocycle. Les *difurobenzènes* mis à part, ce sont surtout les *furocoumarines*, les *furochromones* et les *furoflavones* qui ont été étudiées d'une façon approfondie. Ceci tient, sans doute, au fait que nombre de ces composés existent à l'état naturel dans diverses familles végétales et que leur potentialité d'action pharmacologique est loin d'être négligeable, en particulier sur le système cardiovasculaire.

Quant aux diverses autres molécules du même type dont le second hétérocycle est azoté, on n'en connaît encore que très peu d'exemples qui, le plus souvent, n'ont fait l'objet d'aucune étude systématique. C'est pourquoi, il nous a semblé intéressant de développer la connaissance de tels squelettes comportant à la fois un hétérocycle oxygéné pentagonal et un hétérocycle azoté à six ou sept chaînons fixés sur le même homocycle. Nous l'avons fait en ce qui concerne notamment les

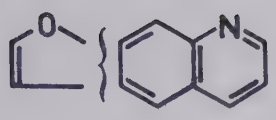
furoisoquinoléines, les *furophénanthridines* et les *benzofuro-azépines*. Nous nous y sommes d'autant mieux attachés que cette étude nous semblait justifiée tant du point de vue de la Pharmacochimie que de celui de la Synthèse Organique.

Effectivement, lorsqu'on analyse la littérature concernant les 19 systèmes tricycliques différents qui peuvent résulter de l'accolement d'un noyau pyridinique à deux sommets consécutifs, en ortho ou en péri, du squelette benzofurannique, on constate que les *furo* [*f*],[*g*] ou [*h*] *quinoléines* du type A (tableau I) sont assez bien connues, en particulier depuis les quelques travaux qui leur ont été consacrés dans notre Service (1 à 4) en vue de comparer leurs propriétés chimiques, physicochimiques et pharmacologiques à celles des *furo* [*2,3-b*] *quinoléines* d'origine végétale, de type B, telle que la dictamnine (5). Il en est de même des *benzofuro* [*2,3-c*] *pyridines* (6 à 16) et des *benzofuro* [*3,2-c*] *pyridines* (17 à 21), de type C, constituées par fixation des sommets 3 et 4 de la pyridine sur l'hétérocycle du benzofuranne et dont la série est explorée bien davantage que celle de leurs analogues de type D qui groupent les *benzofuro* [*2,3-b*] *pyridines* (22) et les *benzofuro* [*3,2-b*] *pyridines*, ou que celle des éventuels composés pontés des types E et F (23). Quant aux *furoisoquinoléines* de type G susceptibles d'être formées de façon similaire sur l'homocycle du benzofuranne, elles n'ont guère retenu l'attention jusqu'ici, en dehors des quelques recherches consacrées à l'un de leur représentant d'origine fongique qu'est la monascamine (24 à 27).

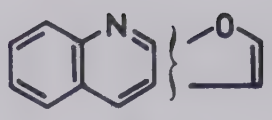


Monascamine

TABLEAU I

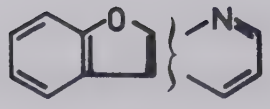


A

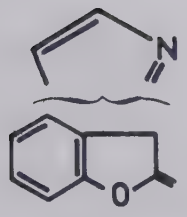


B

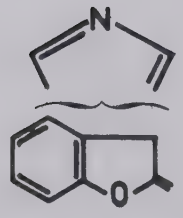
C



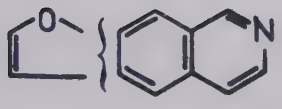
D



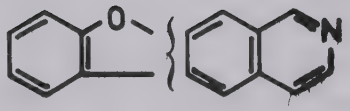
E



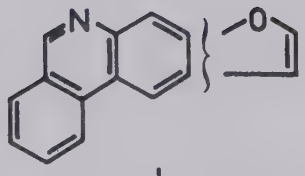
F



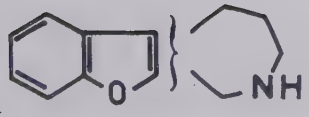
G



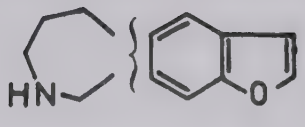
H



J

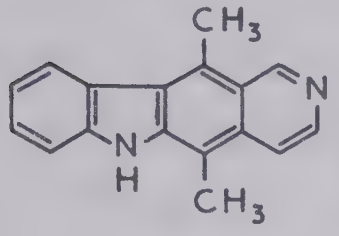


K

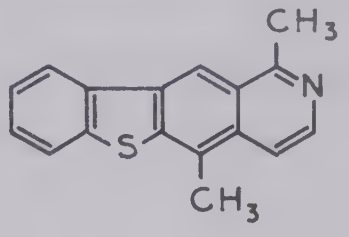


L

Ceci est d'autant plus singulier que plusieurs *benzofuroisoquinoléines* de type H ont déjà été édifiées par synthèse, notamment comme "modèles" des hétérocycles naturels correspondants dérivés de l'indole (ellipticine) ou du benzo [b] thiophène (thiaolivacine) (28 à 32).



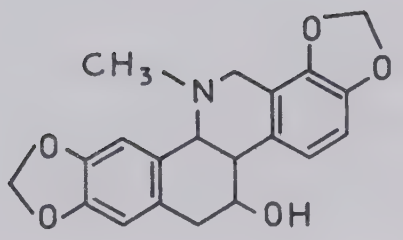
Ellipticine



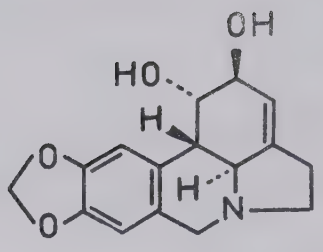
Thiaolivacine

Il nous a donc semblé utile de déterminer les voies d'accès aux *furoisoquinoléines* de type G, autant pour combler une lacune de la systématique que pour préciser certains aspects de la réactivité du squelette benzofurannique.

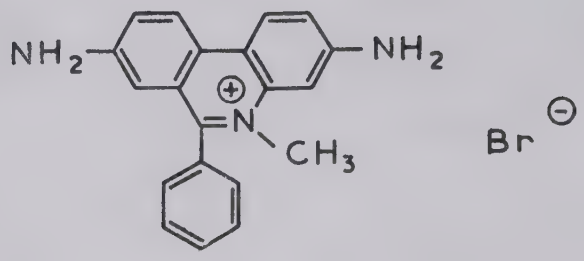
Nous avions ainsi la possibilité de collecter de nouvelles substances d'intérêt biologique analogues aux *furoquinoléines* et à leurs benzologues, les *furophénanthridines* de type J, dont l'élaboration fait l'objet de la deuxième partie de cette étude. Celle-ci se justifiait d'autant plus que nous n'avons rencontré nulle trace de ce genre de structure dans la littérature, tant en ce qui concerne les produits naturels que les dérivés de synthèse. Par contre, le noyau phénanthridinique lui-même constitue le squelette de base de quelques alcaloïdes, comme la chélidonine ou la lycorine et se retrouve aussi chez certaines substances synthétiques douées de propriétés antibactériennes, telles que le bromure de dimidium (33).



Chélidonine

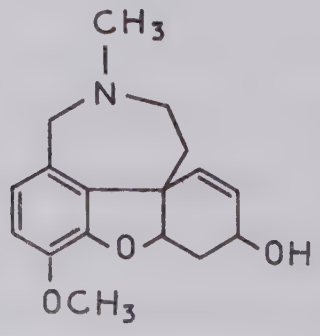


Lycorine



Bromure de dimidium

La troisième partie de notre travail est consacrée à des systèmes bis-hétérocycliques, de la classe des *azépines*, dans lesquels l'atome d'azote se trouve inclus dans un cycle à sept chaînons juxtaposé au benzofuranne. On connaît déjà, du reste, des *benzofurobenzazépines* de pure synthèse (34 et 35), en plus des structures apparentées assez spéciales, d'origine naturelle, dont la galanthamine est le type (36 à 39).



Galanthamine

En revanche, il ne semble pas qu'il existe encore de *benzofuroazépines* proprement dites. Nous avons donc entrepris de combler cette lacune dans la double intention d'illustrer par quelques exemples originaux la famille chimique considérée ici et de fournir à la Pharmacologie de nouveaux composés dont l'intérêt biologique éventuel ne saurait être négligé à priori. Ceux-ci peuvent être de deux types selon que l'hétérocycle azoté s'y trouve placé sur l'hétérocycle (type K) ou bien sur l'homocycle (type L) du benzofuranne.

Deux grandes voies d'accès s'offraient à nous pour édifier les squelettes hétérocycliques que nous avons choisis d'étudier. On peut, en effet, procéder par greffage du cycle furannique sur un système benzohétérocyclique approprié ou créer l'hétérocycle azoté sur une structure benzofurannique.

Nous avons dû écarter la première possibilité, car la synthèse des matières premières nécessaires pour cela s'est révélée trop difficile, voire impossible, dans la plupart des cas. La seconde méthode implique évidemment de disposer des dérivés convenables du benzofuranne, ce qui nécessitait l'étude préliminaire de la réactivité chimique propre de son homocycle et de son hétérocycle. C'est pourquoi, nous nous sommes attachés à définir ou à préciser l'orientation des substitutions électrophiles sur le benzofuranne dans certains cas particuliers, comme:

- la chlorométhylation des divers *diméthyl-2,3 Bz-méthoxy benzofurannes*.

- l'acétylation et la benzoylation des *phényl-2* et

phényl-3 benzofurannes, ainsi que l'acétylation des *diméthyl-2,3 Bz-phényl benzofurannes*.

- la succinoylation des *triméthyl-2,3,5 et triméthyl-2,3,7 benzofurannes*.

Outre leur intérêt intrinsèque, les résultats obtenus permettaient de vérifier et de compléter les nombreuses informations, déjà accumulées dans notre Service, pour établir un "diagramme moléculaire expérimental" du squelette benzofurannique dans les réactions de substitution électrophile.

PLAN DE L'EXPOSÉ

CHAPITRE I : Edification de furoisoquinoléines à partir de dérivés amidoéthylés de diméthyl-2,3 méthoxy benzofurannes.

CHAPITRE II : Formation des dérivés acylés des phényl-benzofurannes et leur emploi pour la synthèse de furophénanthridines.

CHAPITRE III : Elaboration de benzofuroazépines à partir de cyclanones benzofuranniques.

CHAPITRE IV : Partie expérimentale.

C H A P I T R E I

EDIFICATION DE FUROISOQUINOLÉINES À PARTIR DE DÉRIVÉS AMIDOÉTHYLÉS DE DIMÉTHYL-2,3 MÉTHOXY BENZOFURANNES.

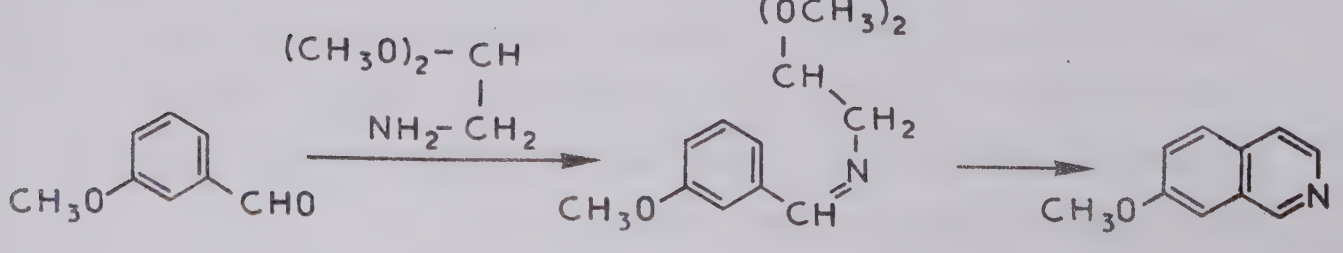
Une étude approfondie des furoquinoléines a déjà été entreprise dans notre Service (1 à 4), en raison de l'analogie structurale qu'elles présentent avec certaines substances naturelles comme la dictamnine. Ces composés ont été obtenus soit à partir de quinoléines hydroxylées par condensation avec la chlorobutanone suivie d'une cyclodéshydratation, soit en prenant comme point de départ des Bz-amino Bz-méthoxy diméthyl-2,3 benzofurannes transformés ensuite selon SKRAUP ou selon CONRAD et LIMPACH au moyen, respectivement, du glycérol ou de l'acétylacétate d'éthyle. Plusieurs furoquinoléines ont été ainsi élaborées, portant sur leur homocycle un ou plusieurs groupements méthoxyles, comme c'est le cas pour de nombreux alcaloïdes dérivant du benzofuranne.

Pour notre part, nous avons prolongé ces travaux en cherchant à édifier des *furoisoquinoléines* qui soient, elles aussi, méthoxylées sur leur homocycle. De tels composés possèdent, en effet, des structures voisines de certaines substances onirogènes, comme la peyotline ou de spasmolytiques, comme la papavérine. Il était, en outre, intéressant de savoir si l'accolement d'un noyau furannique à celui de l'isoquinoléine pouvait ou non conserver ou élargir le spectre d'activité déjà étendu de ce type de produits, tout en diminuant une toxicité souvent trop grande pour qu'ils puissent être employés sans danger en thérapeutique.

Pour ce faire, nous avons tenté de transformer des dérivés appropriés du benzofuranne selon l'une ou l'autre des principales méthodes de synthèse qui sont habituellement utilisées pour constituer les isoquinoléines [40, 41], ainsi qu'il est rappelé ci-dessous.

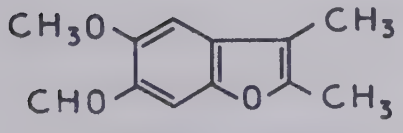
1/ METHODE DE POMERANZ-FRITSCH.

D'après ces auteurs [42 à 46], une isoquinoléine doit résulter de l'hétérocyclisation, en milieu acide, de la base de Schiff préalablement formée par condensation d'un amino-acétal dialcoylique et d'un aldéhyde aromatique.

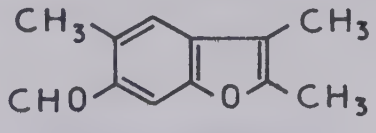


Il semble bien qu'une telle technique ne soit guère applicable aux dérivés Bz-formylés du benzofuranne dont les aldimines considérées subissent seulement une hydrolyse ou une résinification, au lieu de la transformation attendue, sous l'action de l'acide sulfurique à 76 % ou du mélange d'acide sulfurique et d'anhydride phosphorique qui sont habituellement employés pour la provoquer.

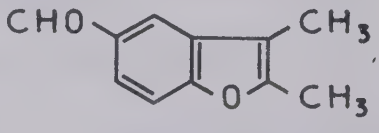
Cela ne saurait trop surprendre lorsqu'on part du *formyl-6 méthoxy-5 diméthyl-2,3 benzofuranne* 1 [47] puisque son seul sommet disponible pour la cyclisation éventuelle se situe, de façon tout à fait défavorable [48], en méta d'un méthoxyle. Cependant, il n'en est pas de même en ce qui concerne le *formyl-6 triméthyl-2,3,5 benzofuranne* 2 [49], ni surtout le *formyl-5 diméthyl-2,3 benzofuranne* 3 [50] dont les positions 4 et 6, très réactives [51], ne sont pas substituées. Et pourtant, dans aucun de ces deux derniers cas, nous n'avons réussi à isoler l'isoquinoléine attendue. C'est pourquoi, nous avons renoncé à étendre en série benzofurannique ce mode de synthèse dont le caractère aléatoire et la piètre rentabilité ont déjà été maintes fois constatés en série benzénique.



1



2

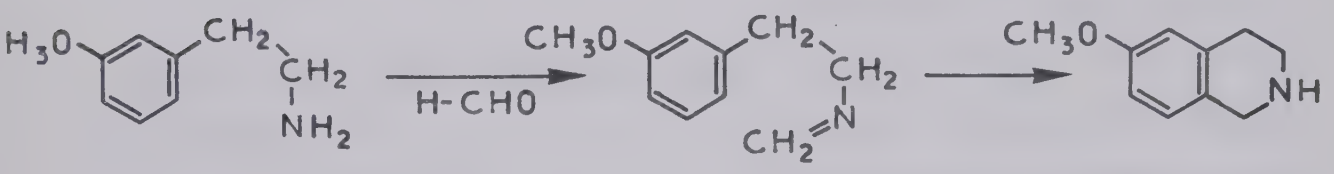


3

En dehors de ce procédé peu commode, les deux principales voies d'accès aux isoquinoléines qui ont été ouvertes respectivement par PICTET et SPENGLER [52] et par BISCHLER et NAPIERALSKI [53], partent l'une comme l'autre d'aryl-éthyl-amines dont nous examinerons plus loin la préparation.

2/ METHODE DE PICTET-SPENGLER.

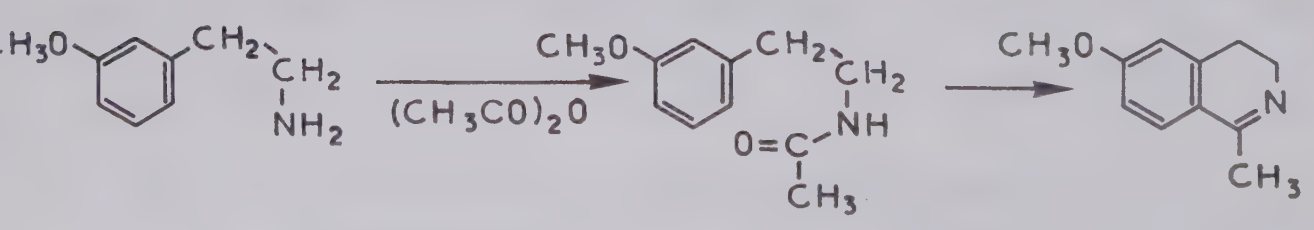
Elle permet l'obtention de tétrahydroisoquinoléines par condensation de β-aryl-éthyl-amines avec un composé possédant un groupement carbonyle, suivie de la cyclisation de l'azométhine intermédiaire, selon un processus électrophile.



La plus ou moins grande facilité de cette réaction dépend donc de la position sur le noyau benzénique des substituants donneurs d'électrons comme les méthoxyles. Si ceux-ci ne se trouvent pas en ortho ou en para du carbone impliqué dans la fermeture, la cyclisation deviendra très difficile sinon impossible.

3/ METHODE DE BISCHLER-NAPIERALSKI.

Elle consiste en la cyclodéshydratation de phényl éthyl amides par chauffage à haute température en présence d'acides de Lewis et notamment d'anhydride phosphorique, de chlorure de zinc ou d'oxychlorure de phosphore.



Le mécanisme de cette réaction est aussi du type électrophile. Il répondra donc aux mêmes conditions que celles signalées dans le cas précédent.

-=oOo=-

L'étude de ces réactions nous a permis de collecter des renseignements significatifs sur la réactivité des dérivés Bz-méthoxylés du benzofuranne. Cependant, ces renseignements sont limités à l'homocycle, car nous avons dû protéger l'hétérocycle contre les réactions secondaires susceptibles de se produire en cours de synthèse, en bloquant les sommets 2 et 3 par des méthyles.

Dans la première partie de notre exposé, nous décrirons la préparation des matières premières dont il nous fallait disposer. Parmi les nombreux composé· ainsi obtenus, quelques uns n'allaient pas déjà sans présenter un certain intérêt au plan pharmacochimique. C'est le cas, en particulier, des dérivés nitrovinyliques et des aryl-éthyl-amines.

Nous rendrons compte, ensuite, des résultats enregistrés dans chaque série, lors de la mise en oeuvre de ces benzofuryl-éthyl-amines en vue de l'obtention de tétrahydroisoquinoléines, suivant la méthode de PICTET-SPENGLER.

Nous étudierons, enfin, l'influence des structures des dérivés amidoéthylés des Bz-méthoxy-benzofurannes dans le processus d'hétérocyclisation de BISCHLER-NAPIERALSKI. Nous essaierons aussi d'expliquer les difficultés rencontrées au cours des synthèses de dihydroisoquinoléines suivant ce procédé.

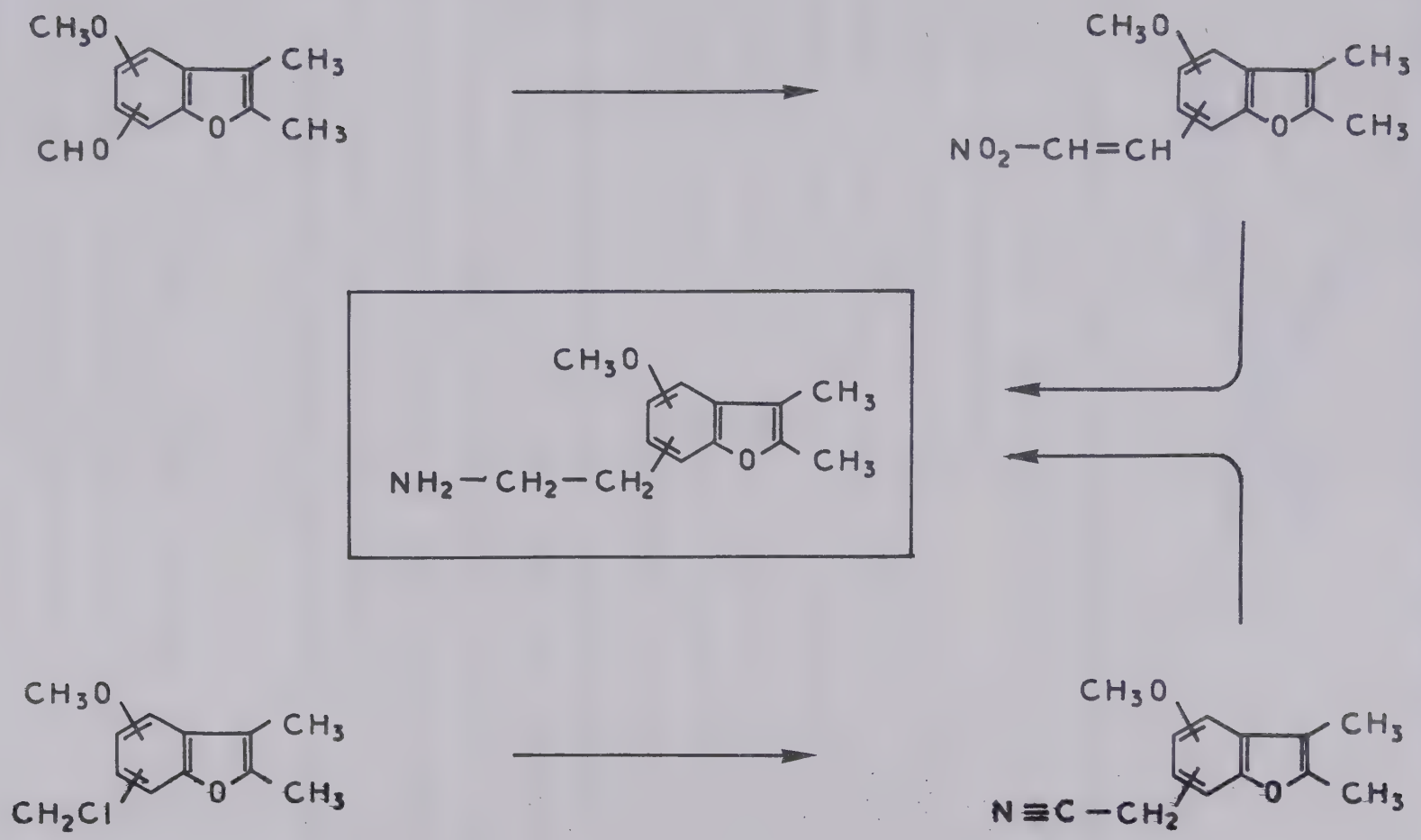
-=oOo=-

PRÉPARATION DES MATIÈRES PREMIÈRES.

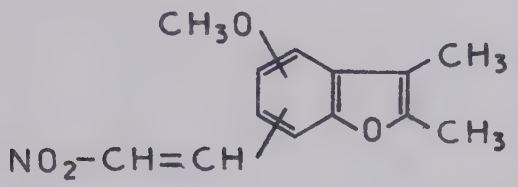
Aucun travail antérieur ne semble avoir été consacré aux Bz-méthoxy diméthyl-2,3 benzofuryl éthylamines indispensables pour les deux types de synthèse que nous envisagions. Nous avons donc dû mettre au point un mode de formation convenable de ces substances.

De telles amines pouvaient être édifiées de deux manières. La première consistait à réduire les dérivés nitro-vinyliques formés à partir des Bz-formyl Bz-méthoxy diméthyl-2,3 benzofurannes. Quant à la seconde, elle prenait comme point de départ les dérivés chlorométhylés des Bz-méthoxy diméthyl-2,3 benzofurannes. Ces deux voies sont schématisées sur le tableau II.

TABLEAU II



Bz-méthoxy diméthyl-2,3 Bz-nitrovinyl benzofurannes.



En opposant les formyl benzofurannes monométhoxylés 1, 4, 5, 6 et 7 (47) (tableau III) au nitrométhane, nous avons pu obtenir les cinq composés suivants :

- *méthoxy-5 diméthyl-2,3 nitrovinyl-6 benzofuranne* 8
- *méthoxy-4 diméthyl-2,3 nitrovinyl-7 benzofuranne* 9
- *méthoxy-6 diméthyl-2,3 nitrovinyl-5 benzofuranne* 10
- *méthoxy-7 diméthyl-2,3 nitrovinyl-4 benzofuranne* 11
- *méthoxy-7 diméthyl-2,3 nitrovinyl-6 benzofuranne* 12

Malheureusement, ceux-ci se forment difficilement, avec de très mauvais rendements et comme leur réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium n'est guère plus satisfaisante, il n'est pas pratique, sinon impossible, d'aboutir aux furoisoquinoléines par leur intermédiaire. L'étude que nous en avons faite n'a cependant pas été inutile puisqu'elle a permis de révéler les remarquables propriétés amoebicides de certains d'entre eux (54).

Quoiqu'il en soit, il s'avère préférable, ainsi que nous allons le montrer, de réaliser la synthèse des benzofuryl éthyl amines à partir des dérivés chlorométhylés. Dans la série benzofurannique étudiée ici, leur préparation par chlorométhylation directe est impossible. Nous avons donc été amenés à les élaborer suivant l'enchaînement réactionnel décrit sur le tableau IV.

TABLEAU III

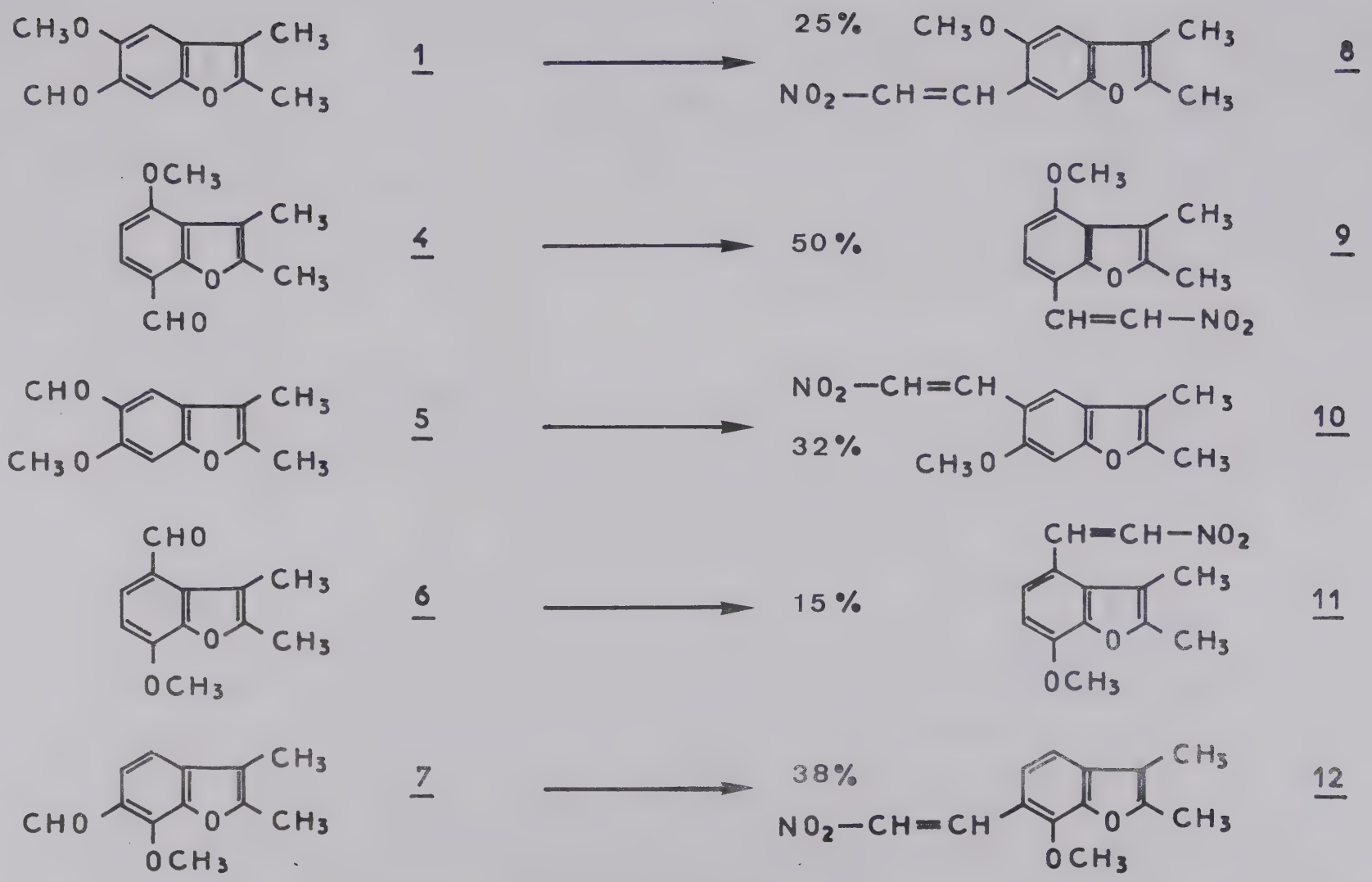
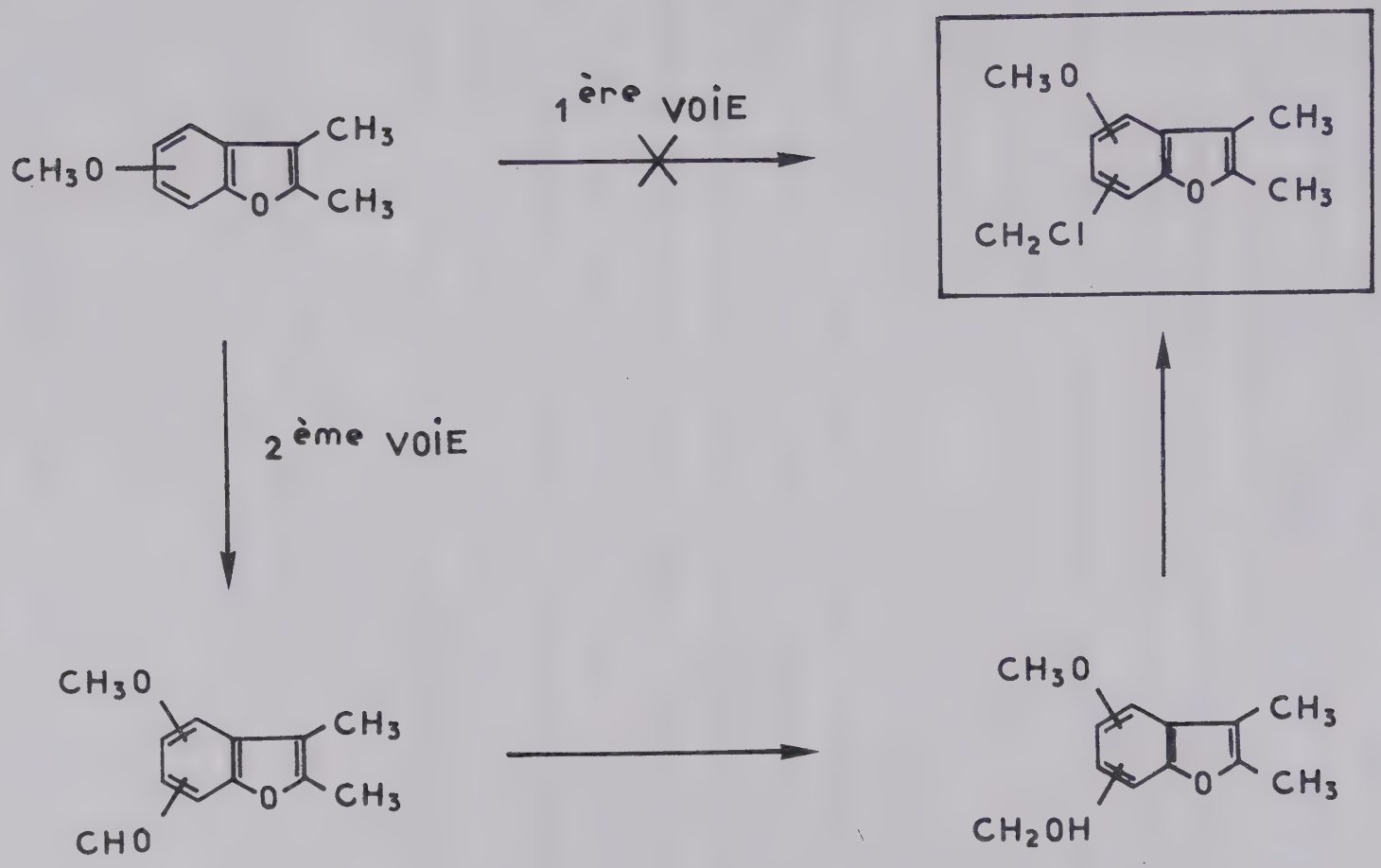

CH3O
CH3
CHO
O
CH3
1
25%
CH3O
CH3
NO2—CH=CH
O
CH3
8
OCH3
CH3
CH3
O
CH3
CHO
4
50%
OCH3
CH3
O
CH3
CH=CH—NO2
9
CHO
CH3
CH3O
O
CH3
5
NO2—CH=CH
32%
CH3
CH3O
O
CH3
10
CHO
CH3
O
CH3
OCH3
6
15%
CH=CH—NO2
CH3
O
CH3
OCH3
11
CH3
CHO
O
CH3
OCH3
7
38%
CH3
NO2—CH=CH
O
CH3
OCH3
12

TABLEAU IV

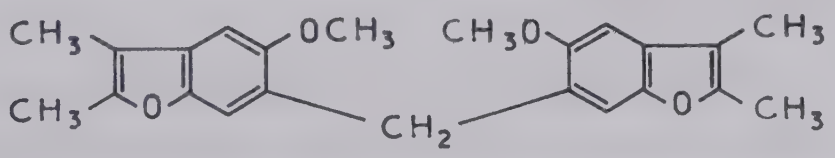

CH3O
CH3
CH3
O
1ère VOIE
CH3O
CH3
CH3
O
CH2Cl
2ème VOIE
CH3O
CH3
CH3
O
CHO
CH3O
CH3
CH3
O
CH2OH

A/ Première voie : tentatives de chlorométhylation directe des Bz-méthoxy diméthyl-2,3 benzofurannes.

Ce procédé ne nous a pas apporté les résultats escomptés. En effet, les trois techniques de chlorométhylation utilisées se sont toutes révélées inefficaces.

Le mode opératoire employé par MNDZHOYAN et AROYAN [55] et repris par DESCAMPS et coll. [56] qui consiste à faire réagir le produit méthoxylé avec du trioxyméthylène dans un mélange d'acide chlorhydrique et d'acide acétique, ne conduit qu'à des substances polymérisées.

L'application de la technique plus classique de QUELET et ALLARD [57, 58] aux quatre Bz-méthoxy diméthyl-2,3 benzofurannes ne fournit que de très petites quantités des dérivés chlorométhylés attendus, qu'il nous a, du reste, été impossible d'isoler à l'état pur. Les seuls composés définis que nous ayons pu obtenir sont des produits de doublement moléculaire des méthoxy-5 diméthyl-2,3 et méthoxy-7 diméthyl-2,3 benzofurannes, tel que le *bis (méthoxy-5 diméthyl-2,3 benzofuryl-6) méthane* 13 dont le spectre de R.M.N. permet de préciser la structure.



13

Quant à la méthode de COOK, DOWNER et HORNUNG [59] qui procède par injection d'acide chlorhydrique dans une solution acétique de trioxyméthylène et du produit à chlorométhyler, elle ne semble pas pouvoir être utilisée dans notre série car

les essais que nous avons faits se sont soldés par des résinifications.

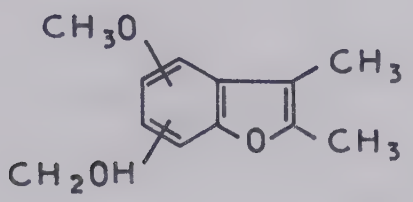
En conclusion, ces résultats suggèrent bien que les dérivés Bz-méthoxylés du benzofuranne mis en oeuvre ou que les Bz-chlorométhyl Bz-méthoxy benzofurannes formés sont trop réactifs ou trop instables dans les conditions expérimentales utilisées. Ceci n'est pas tellement contradictoire avec le fait que ROYER et coll. aient pu réaliser la chlorométhylation directe du diméthyl-2,3 benzofuranne [60] et que celles du carbéthoxy-2 benzofuranne [55] et même du carbéthoxy-2 méthoxy-7 benzofuranne [56] aient été possibles de façon analogue. En effet, le dérivé chlorométhylé du premier de ces composés n'est pas suffisamment "activé" pour se prêter à une polymérisation ou donner lieu à un doublement moléculaire. Il en est aussi de même des deux autres, par suite de la présence du groupement fortement électro-attracteur situé en position 2 qui désactive également le substituant sur l'homocycle.

B/ Deuxième voie : à partir des Bz-méthoxy diméthyl-2,3 benzofurannes.

Les dérivés chlorométhylés cherchés ont pu être obtenus, de façon indirecte, à partir des Bz-formyl Bz-méthoxy diméthyl-2,3 benzofurannes 1, 4, 5, 6 et 7 [47]. Il nous était alors possible d'accéder aux benzofuryl-éthyl-amines suivant un enchaînement réactionnel, précisé pour chaque cas, sur les tableaux VI, VII, VIII, IX et X.

Afin de ne pas alourdir l'exposé, nous décrirons globalement la suite de ces réactions, signalant, au passage, les difficultés ou les échecs rencontrés.

(Bz-méthoxy diméthyl-2,3 benzofuryl)-méthanol

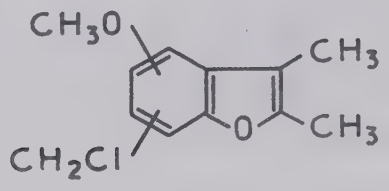


La réduction des aldéhydes aromatiques en alcools correspondants peut être assurée, bien souvent, par l'hydrure de lithium et d'aluminium. Nous avons constaté que l'utilisation de ce réactif, en solution éthérée, ne conduit pas aux alcools cherchés, mais se solde par la récupération quantitative de l'aldéhyde de départ. Cependant, cette réduction devient possible si l'on remplace l'éther par le tétrahydrofuranne. Cette différence ne peut être expliquée par l'écart des températures où se fait la réaction, 35° dans le premier cas et environ 50° dans le second. Il faut donc, sans doute, tenir compte d'un effet de solvatation, analogue à celui qui a été souvent constaté dans la réaction de Grignard.

C'est ainsi que nous avons préparé, avec des rendements à peu près quantitatifs, les cinq alcools suivants :

- *(méthoxy-5 diméthyl-2,3 benzofuryl)-6 méthanol* 14
- *(méthoxy-4 diméthyl-2,3 benzofuryl)-7 méthanol* 15
- *(méthoxy-6 diméthyl-2,3 benzofuryl)-5 méthanol* 16
- *(méthoxy-7 diméthyl-2,3 benzofuryl)-4 méthanol* 17
- *(méthoxy-7 diméthyl-2,3 benzofuryl)-6 méthanol* 18

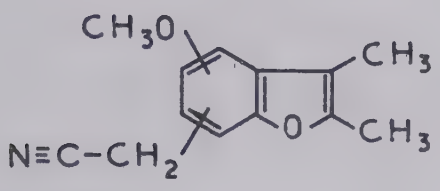
Bz-chlorométhyl Bz-méthoxy diméthyl-2,3 benzofurannes.



Pour synthétiser les dérivés chlorométhylés que nous n'avions pu obtenir par chlorométhylation directe, nous avons opposé les alcools décrits ci-dessus au chlorure de thionyle dans l'éther en présence de pyridine. A l'exception des composés 19 et 21, nous ne sommes pas parvenus à isoler les produits de la réaction. En effet, ceux-ci,par simple exposition à l'air, se décomposent ou se polymérisent rapidement. C'est pourquoi, nous avons dû utiliser extemporanément les différents produits chlorométhylés que sont les :

- *chlorométhyl-6 méthoxy-5 diméthyl-2,3 benzofuranne* 19
- *chlorométhyl-7 méthoxy-4 diméthyl-2,3 benzofuranne* 20
- *chlorométhyl-5 méthoxy-6 diméthyl-2,3 benzofuranne* 21
- *chlorométhyl-4 méthoxy-7 diméthyl-2,3 benzofuranne* 22
- *chlorométhyl-6 méthoxy-7 diméthyl-2,3 benzofuranne* 23

Bz-cyanométhyl Bz-méthoxy diméthyl-2,3 benzofurannes.



Lorsqu'on les oppose au cyanure de potassium en solution hydroalcoolique, les dérivés chlorométhylés se transforment en composés éthoxylés correspondants et non pas en nitriles attendus (tableau V). Nous avons isolé de cette manière les :

- *éthoxyméthyl-6 méthoxy-5 diméthyl-2,3 benzofuranne* 24
- *éthoxyméthyl-7 méthoxy-4 diméthyl-2,3 benzofuranne* 25
- *éthoxyméthyl-4 méthoxy-7 diméthyl-2,3 benzofuranne* 26
- *éthoxyméthyl-6 méthoxy-7 diméthyl-2,3 benzofuranne* 27

Cette orientation particulière de la réaction peut être expliquée par la plus grande nucléophilie du carbanion $C_2H_5O^-$ par rapport à celle de CN^-. Du reste, la même dérivation, mais d'une façon partielle, a déjà été signalée par MANSKE et LEDINGHAM [61] dans le cas du chlorométhyl-1 naphtalène. Il est bon de rappeler également que l'application d'un traitement identique au chlorométhyl-5 diméthyl-2,3 benzofuranne conduit à une certaine quantité d'éther à côté d'une majorité de nitrile, dont la séparation et la purification s'en trouvent rendues difficiles [60].

Il convient donc d'opérer selon une autre technique déjà décrite [59], en employant comme solvant un mélange d'acétone et d'eau, pour former au mieux les dérivés cyanés qui nous étaient indispensables :

- *cyanométhyl-6 méthoxy-5 diméthyl-2,3 benzofuranne* 28
- *cyanométhyl-7 méthoxy-4 diméthyl-2,3 benzofuranne* 29
- *cyanométhyl-5 méthoxy-6 diméthyl-2,3 benzofuranne* 30
- *cyanométhyl-4 méthoxy-7 diméthyl-2,3 benzofuranne* 31
- *cyanométhyl-6 méthoxy-7 diméthyl-2,3 benzofuranne* 32

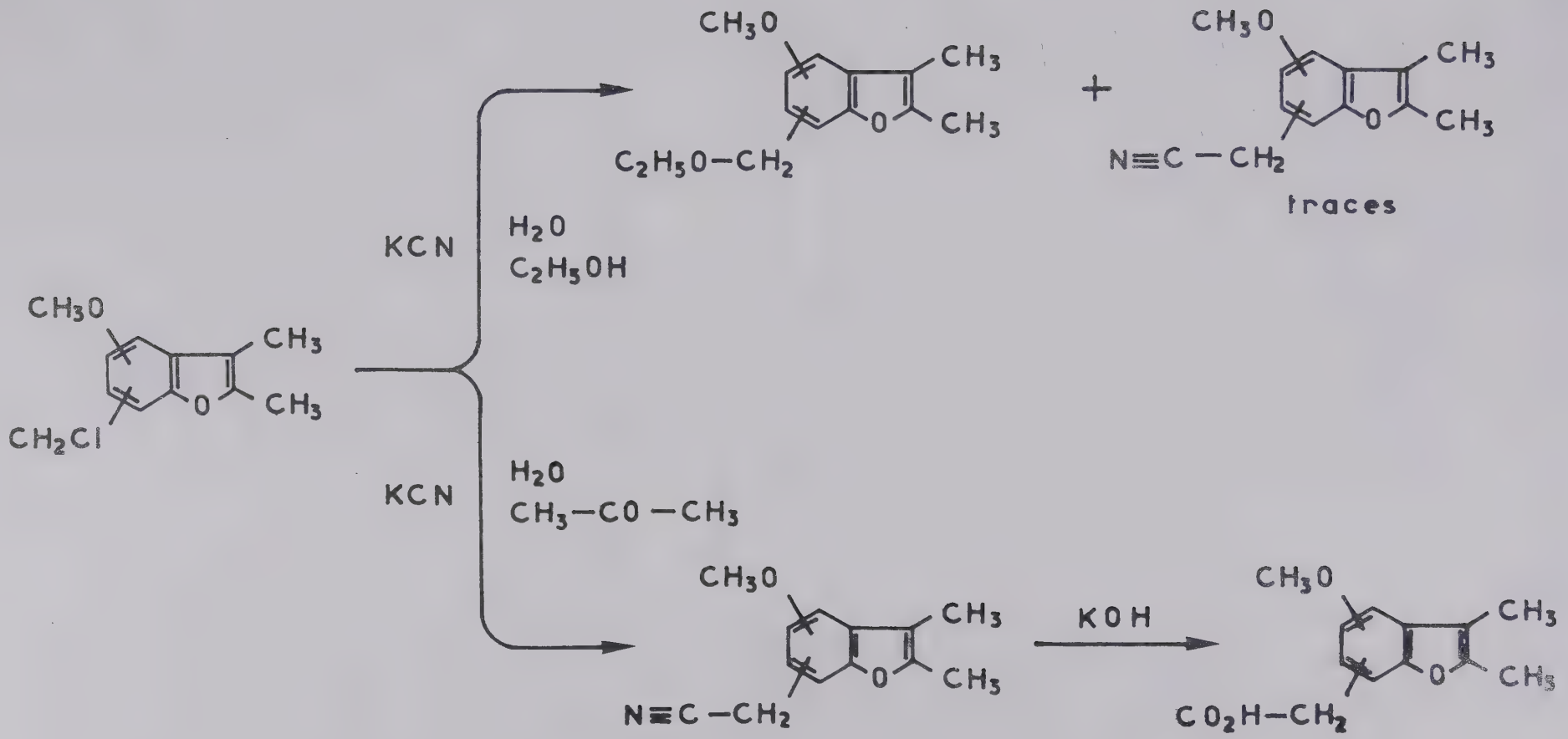
Les cyanurations donnent des rendements assez moyens. Cela est dû, très vraisemblablement, à deux facteurs, la décomposition des dérivés chlorométhylés mis en jeu et leur hydrolyse partielle au cours de la réaction.

Disposant de quantités appréciables des nitriles 28 à 32, nous les avons transformés par la potasse en solution hydroalcoolique en acides correspondants (tableau V) .

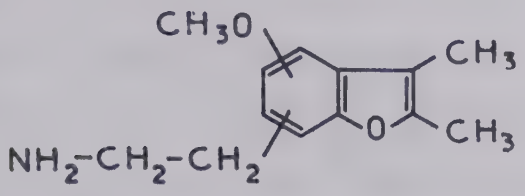
- *acide (méthoxy-5 diméthyl-2,3 benzofuryl)-6 acétique* 33
- *acide (méthoxy-4 diméthyl-2,3 benzofuryl)-7 acétique* 34
- *acide (méthoxy-6 diméthyl-2,3 benzofuryl)-5 acétique* 35
- *acide (méthoxy-7 diméthyl-2,3 benzofuryl)-4 acétique* 36
- *acide (méthoxy-7 diméthyl-2,3 benzofuryl)-6 acétique* 37

Bien qu'ils ne s'inscrivent pas directement dans le cadre de la présente étude, ces acides constituent des matières premières utiles pour la synthèse d'autres substances d'intérêt pharmacologique et c'est pourquoi nous les avons préparés.

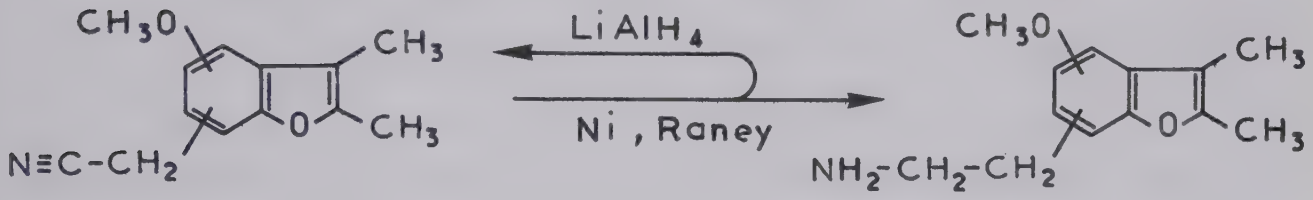
TABLEAU V


CH3O
CH3
CH3
O
CH2Cl
KCN
H2O
C2H5OH
C2H5O–CH2
+
N≡C–CH2
traces
KCN
H2O
CH3–CO–CH3
N≡C–CH2
KOH
CO2H–CH2

Bz-β aminoéthyl Bz-méthoxy diméthyl-2,3 benzofurannes.



Bien que l'hydrure de lithium et d'aluminium puisse être souvent employé pour réduire les nitriles, dans l'éther ou le tétrahydrofuranne, il ne convient pas pour les termes benzofuranniques. Dans les cas considérés ici et dans diverses conditions expérimentales, nous avons toujours récupéré la totalité du dérivé cyané mis en oeuvre.



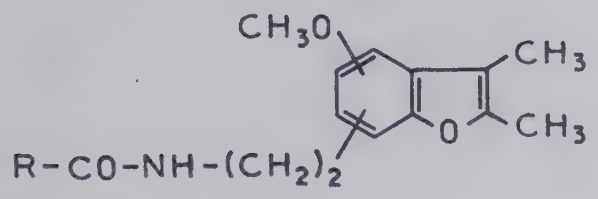
Nous avons cependant pu obtenir aisément les amines cherchées, en réduisant les nitriles par l'alliage de Raney, selon la méthode de STASKUN et VAN ES [62]. C'est ainsi que nous avons isolé avec un rendement moyen de 70-75 % les benzofuryl-éthyl-amines suivantes :

- β *aminoéthyl-6 méthoxy-5 diméthyl-2,3 benzofuranne* 38
- β *aminoéthyl-7 méthoxy-4 diméthyl-2,3 benzofuranne* 39
- β *aminoéthyl-5 méthoxy-6 diméthyl-2,3 benzofuranne* 40
- β *aminoéthyl-4 méthoxy-7 diméthyl-2,3 benzofuranne* 41
- β *aminoéthyl-6 méthoxy-7 diméthyl-2,3 benzofuranne* 42

Ces amines se présentent sous forme de liquides assez instables à l'air et à la lumière, ce qui, du reste, n'est pas anormal dans cette série voisine de la phényl-éthyl-amine dont la fragilité avait été notée par AMUNDSEN et NELSON [63]. De plus certaines d'entre elles forment facilement des hydrates, ce qui rend leur caractérisation délicate. C'est pourquoi, nous avons préféré les identifier sous forme de leurs picrates, de leurs chlorhydrates et de leurs dérivés N-acétylés.

La structure de ces amines a été confirmée par l'analyse des spectres de R.M.N. de ces derniers composés. Ils ont permis de vérifier notamment que la réduction au nickel de Raney n'avait pas affecté la double liaison hétérocyclique et que l'on était bien en présence de dérivés benzofuranniques et non coumaranniques.

Bz-β-amidoéthyl Bz-méthoxy diméthyl-2,3 benzofurannes.



Le chauffage des benzofuryl-éthyl-amines dans un mélange d'anhydride et d'acide acétique a conduit aux acétamides suivants :

- β *acétamidoéthyl-6 méthoxy-5 diméthyl-2,3 benzofuranne* 43
- β *acétamidoéthyl-7 méthoxy-4 diméthyl-2,3 benzofuranne* 44
- β *acétamidoéthyl-5 méthoxy-6 diméthyl-2,3 benzofuranne* 45
- β *acétamidoéthyl-4 méthoxy-7 diméthyl-2,3 benzofuranne* 46
- β *acétamidoéthyl-6 méthoxy-7 diméthyl-2,3 benzofuranne* 47

Nous avons aussi opposé les amines 38, 39 et 41 à du chlorure de benzoyle dans la pyridine afin d'obtenir les benzamides correspondants que sont les :

- β *benzamidoéthyl-6 méthoxy-5 diméthyl-2,3 benzofuranne* 48
- β *benzamidoéthyl-7 méthoxy-4 diméthyl-2,3 benzofuranne* 49
- β *benzamidoéthyl-4 méthoxy-7 diméthyl-2,3 benzofuranne* 50

Les voies d'accès convenables aux matières premières étant ainsi ouvertes, il nous restait à préciser les conditions optimales de la cyclisation propre à les transformer en furoisoquinoléines. Nous avons signalé précédemment que la technique de POMERANZ-FRITSCH n'est pas utilisable pour cela. C'est pourquoi, nous nous sommes plus spécialement intéressés à deux autres méthodes qui prenaient pour base de départ les benzofuryl-éthyl amines et leurs dérivés N-substitués.

TABLEAU VI

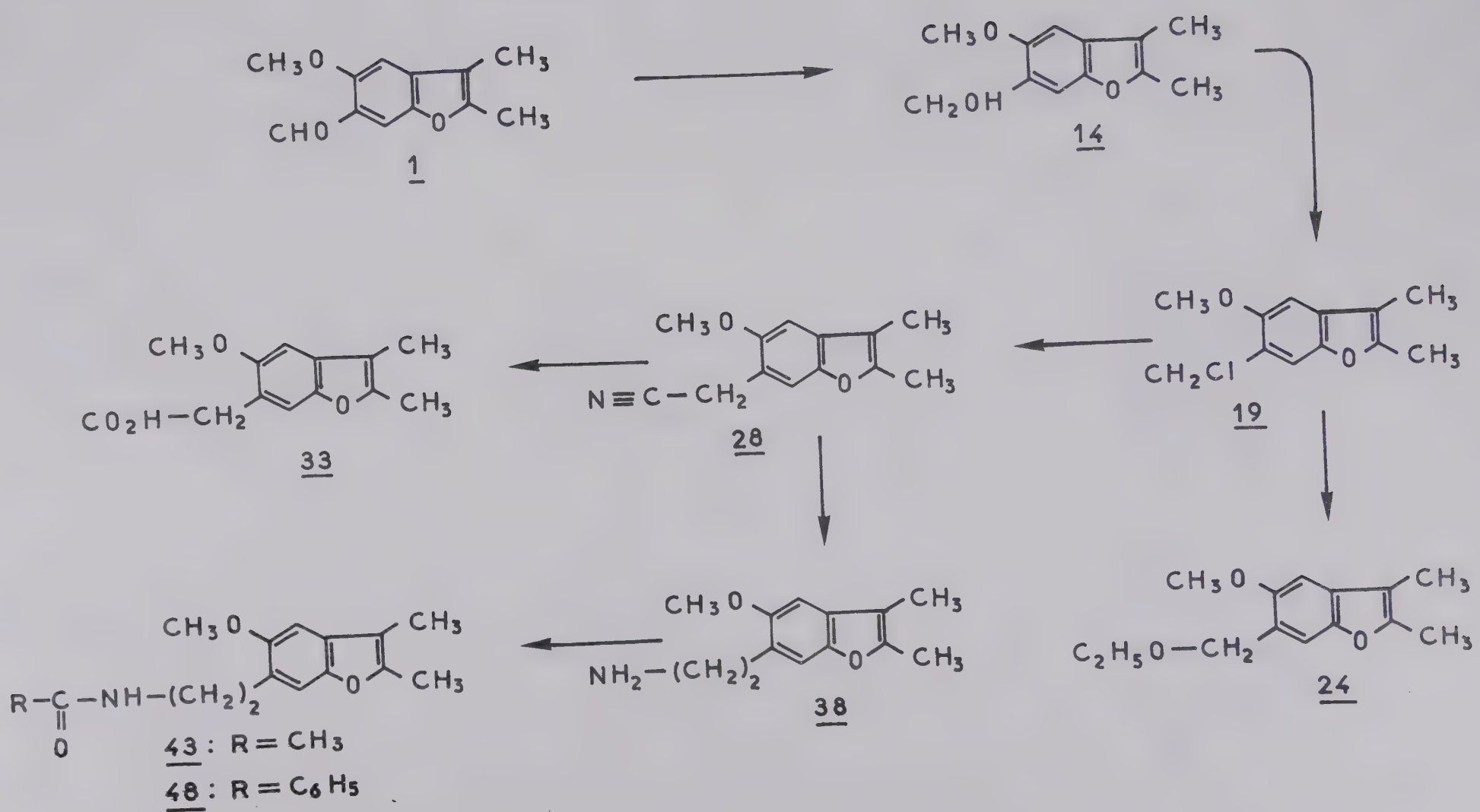

CH3O
CH3
CHO
CH3
1
CH3O
CH3
CH2OH
CH3
14
CH3O
CH3
CH2Cl
CH3
19
CH3O
CH3
N≡C−CH2
CH3
28
CH3O
CH3
CO2H−CH2
CH3
33
CH3O
CH3
C2H5O−CH2
CH3
24
CH3O
CH3
NH2−(CH2)2
CH3
38
CH3O
CH3
R−C−NH−(CH2)2
O
CH3
43 : R = CH3
48 : R = C6H5

TABLEAU VII

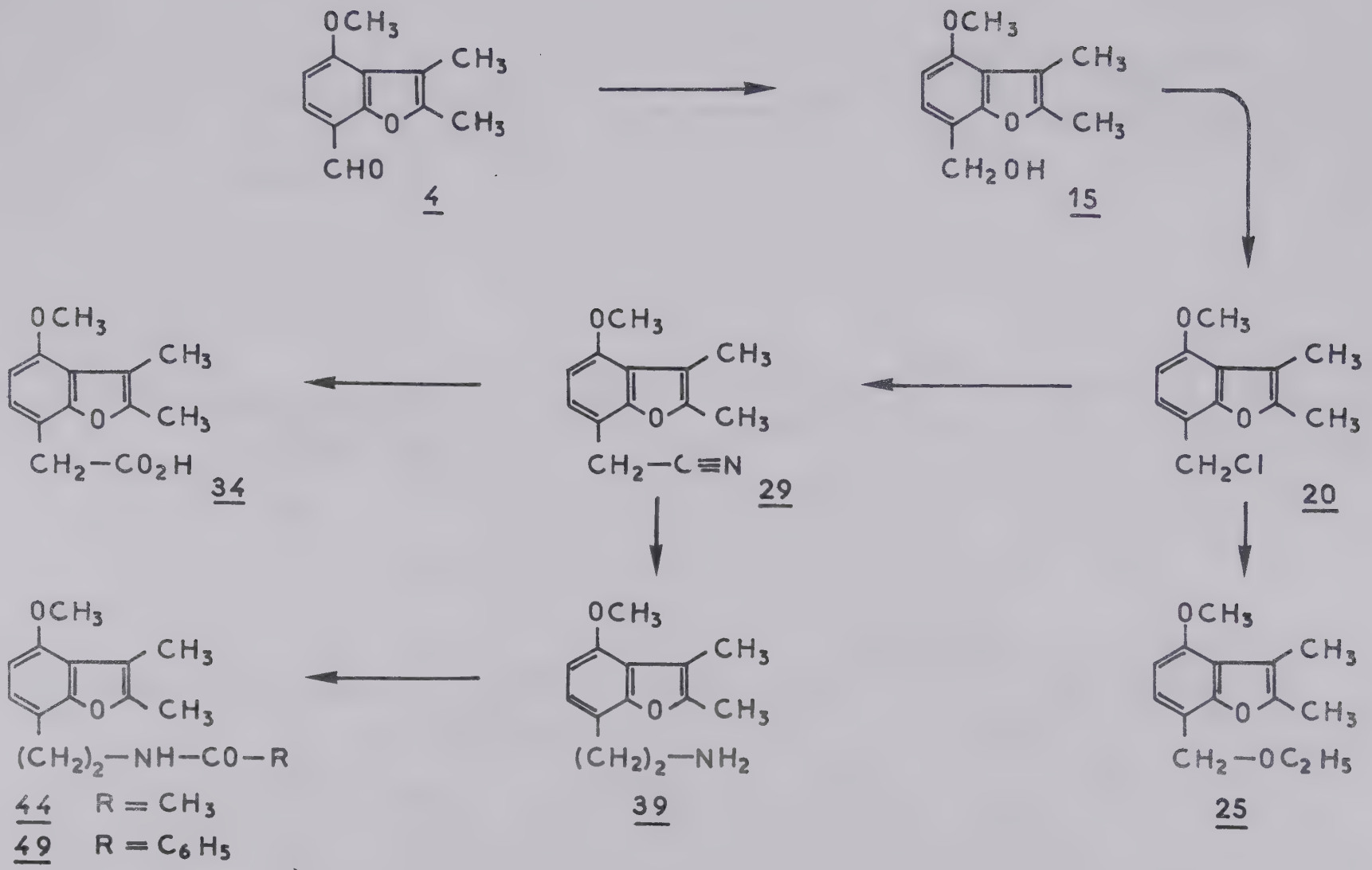

OCH3
CH3
CH3
CHO
4
CH2OH
15
CH2Cl
20
CH2—C≡N
29
CH2—CO2H
34
(CH2)2—NH2
39
CH2—OC2H5
25
(CH2)2—NH—CO—R
44 R = CH3
49 R = C6H5

TABLEAU VIII

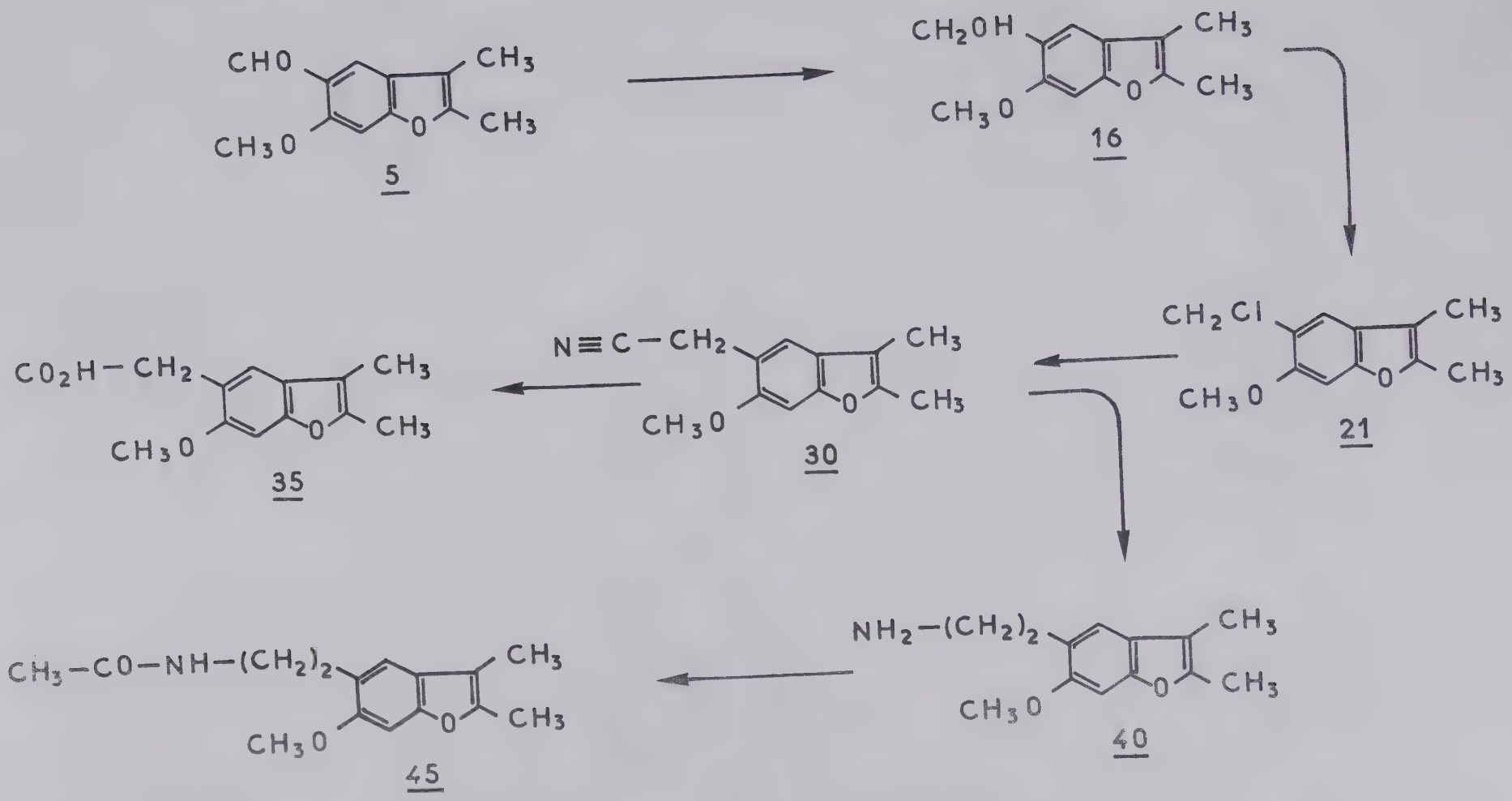


TABLEAU IX

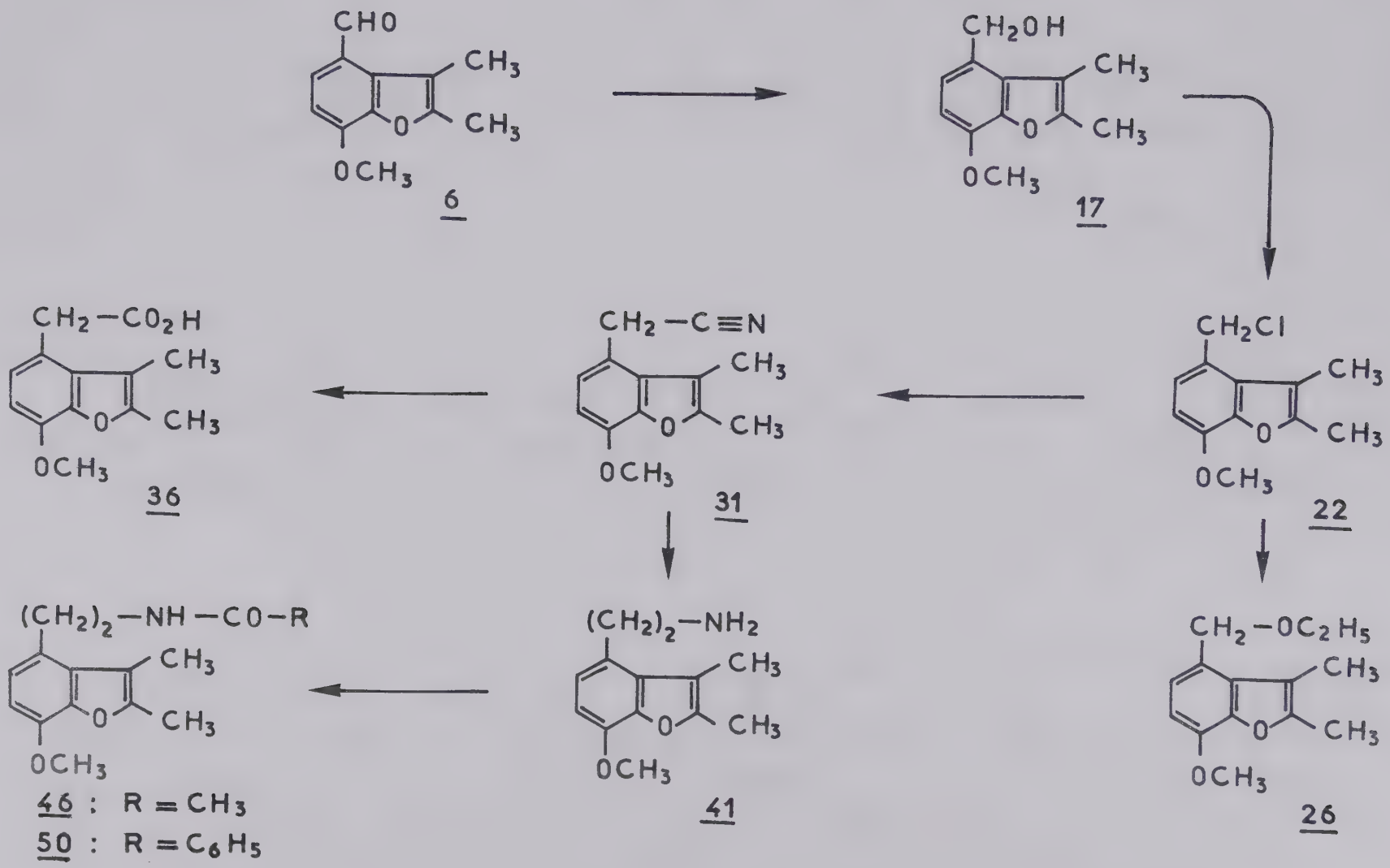
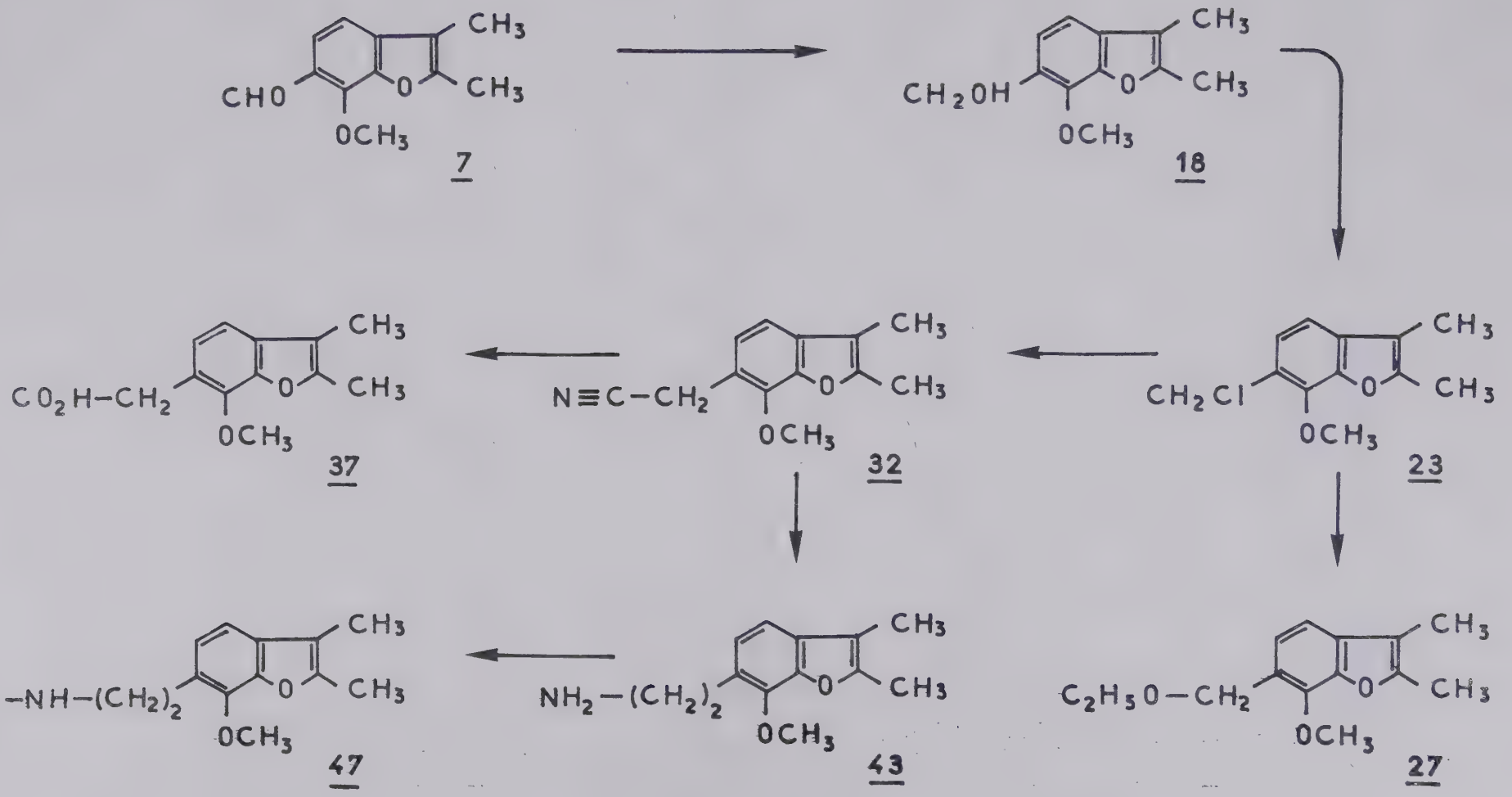
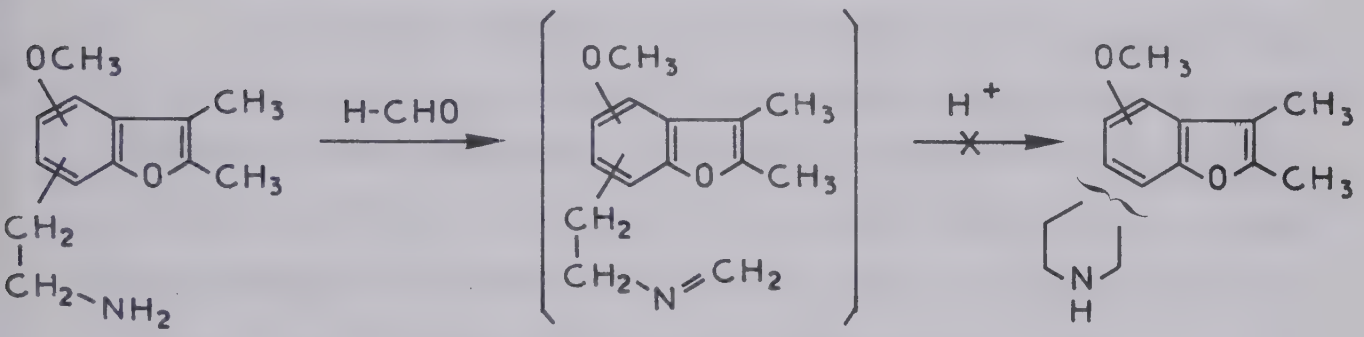

CHO
CH3
CH3
O
OCH3
6
CH2OH
17
CH2Cl
22
CH2—C≡N
31
CH2—CO2H
36
(CH2)2—NH2
41
(CH2)2—NH—CO—R
46 : R = CH3
50 : R = C6H5
CH2—OC2H5
26

TABLEAU X


CHO
CH3
CH3
OCH3
7
CH2OH
18
CH2Cl
23
C2H5O–CH2
27
N≡C–CH2
32
NH2–(CH2)2
43
CO2H–CH2
37
CH3–C(=O)–NH–(CH2)2
47

TENTATIVES DE SYNTHÈSE DES TÉTRAHYDROFUROISOQUINOLÉINES SUIVANT LA TECHNIQUE DE PICTET — SPENGLER.

La condensation préliminaire d'aldéhyde formique sur les benzofuryl éthyl amines conduit, par simple chauffage à 100°, aux imines correspondantes, comme il est indiqué sur le schéma ci-dessous :



Ces azométhines sont trop fragiles et trop peu réactives pour être cyclisées par l'acide chlorhydrique à 20 %. Il est logique de penser que le groupement méthoxyle situé en méta, dans tous les cas, n'excite pas suffisamment le site où devrait se reformer la chaîne azotée de l'imine. Celle-ci se trouve donc décomposée par hydrolyse.

PRÉPARATION DES DIHYDROFUROISOQUINOLÉINES SELON LA MÉTHODE DE BISCHLER — NAPIERALSKI.

I/ A partir des Bz-β-acétamidoéthyl Bz-méthoxy diméthyl-2,3 benzofurannes.

C'est seulement dans quelques cas favorables que ces amides se prêtent à l'hétérocyclisation préconisée par ces auteurs. C'est ainsi que le *β-acétamidoéthyl-7 méthoxy-4 diméthyl-2,3 benzofuranne* 44 est le seul des cinq isomères 43 à 47 qui puisse être transformé sans décomposition par l'oxychlorure de phosphore dans le toluène, pour donner, en l'occurence, la *méthoxy-4 triméthyl-2,3,6 dihydro-8,9 furo [2,3-f] isoquinoléine* 51 (Tableau XI).

Les échecs enregistrés ici confirment ce qui a déjà été maintes fois constaté quant à la difficulté, voire à l'impossibilité qu'il y a de refermer une chaîne acétamidoéthyle sur le sommet d'un cycle aromatique situé en méta d'un méthoxyle, ainsi que nous l'avons signalé dans le cas des imines.

Il est intéressant de relever qu'on y parvient cependant lorsque la densité électronique propre de ce sommet est assez importante pour que l'hétérocyclisation du carbocation intermédiaire soit plus rapide que sa décomposition, dans les conditions adoptées. C'est manifestement ce qui arrive dans le cas du composé 44 où c'est la position 6 - c'est-à-dire l'une des plus "réactives" sur le squelette benzofurannique[51] - qui

se trouve impliquée dans la transformation. C'est également ce qui devrait se produire dans le cas du *β-acétamidoéthyl-5 méthoxy-6 diméthyl-2,3 benzofuranne* 45 puisque la position 4 concernée par la réaction y est encore plus favorisée par la répartition électronique de la molécule [51]. Il convient donc d'imputer l'insuccès constaté à l'effet stérique du méthyle en 3, placé en position de type péri par rapport à ce sommet 4.

II/ A partir des Bz-β-benzamidoéthyl Bz-méthoxy diméthyl-2,3 benzofuranne (tableau XI).

La synthèse de BISCHLER et NAPIERALSKI procède selon le même mécanisme que la cyclodéshydratation intramoléculaire des ortho phényl anilides en phénanthridines qui fut découverte par MORGAN et WALLS [64] et que nous avons transposée en série benzofurannique, comme nous le verrons dans le chapitre suivant.

Puisque cette cyclodéshydratation se fait beaucoup mieux avec les benzanilides qu'avec les acétanilides [65, 66], à cause de la plus grande stabilité des premiers, il était probable que des benzamides tels que 48, 49 et 50 donneraient aussi plus facilement des isoquinoléines que les acétamides correspondants 43, 44 et 46. L'expérience a confirmé cette prévision puisque nous avons pu former, avec des rendements tout à fait satisfaisants les :

- *méthoxy-5 diméthyl-2,3 phényl-9 dihydro-6,7 furo [3,2-h] isoquinoléine* 52.

- *méthoxy-4 diméthyl-2,3 phényl-6 dihydro-8,9 furo [2,3-f] isoquinoléine* 53.

- *méthoxy-4 diméthyl-1,2 phényl-6 dihydro-8,9 furo[3,2-f] isoquinoléine* 54.

Pour ce faire, nous avons traité lès benzamides 48, 49 et 50 par l'oxychlorure de phosphore dans le xylène bouillant, selon la technique mise au point par KLEMM, MANN et LIND (67).

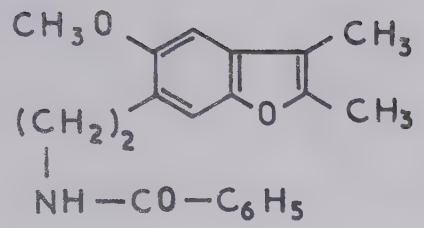
Nous avons ainsi collecté les composés 52, 53 et 54 en quantités suffisantes pour pouvoir les déshydrogéner par le charbon palladié dans la décaline, d'après POPP et Mc EWEN (68), en

- *méthoxy-5 diméthyl-2,3 phényl-9 furo[3,2-h] isoquinoléine* 55
- *méthoxy-4 diméthyl-2,3 phényl-6 furo[2,3-f] isoquinoléine* 56
- *méthoxy-4 diméthyl-1,2 phényl-6 furo[3,2-f] isoquinoléine* 57

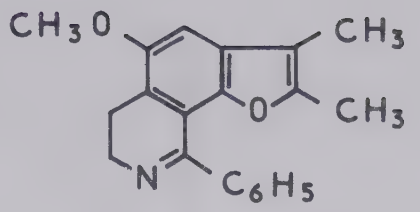
-=oOo=-

EN CONCLUSION, en dehors des renseignements supplémentaires obtenus quant à la réactivité des Bz-méthoxy diméthyl-2,3 benzofurannes et des nombreuses autres substances qui en découlent, force est bien de constater que la synthèse des furo-isoquinoléines à partir de matières premières benzofuranniques ne va pas sans difficulté. Il ne semble pas qu'une telle synthèse puisse être plus commode à partir des dérivés hydroxylés de l'isoquinoléine, eu égard notamment aux problèmes que soulèvent la préparation de ceux-ci (69). Cela limite singulièrement,en nombre et en quantité, l'échantillonage de méthoxy-furoisoquinoléines, analogues à certaines structures naturelles,qui peut être accumulé et, partant, les essais biologiques susceptibles d'en être effectués. Ces composés n'en restent pas moins intéressants comme représentants des systèmes constitués par l'accolement d'un hétérocycle supplémentaire à l'homocycle du benzofuranne.

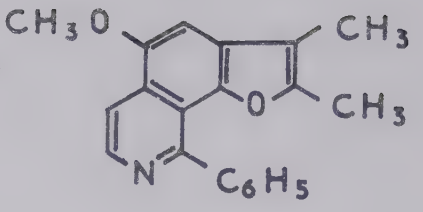
TABLEAU XI



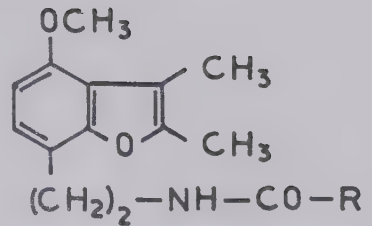
48



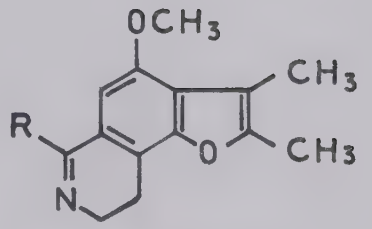
52



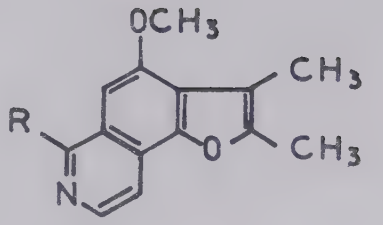
55



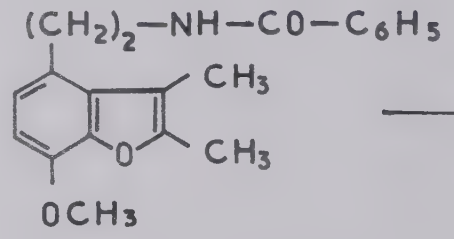
44 : R = CH_3
49 : R = C_6H_5



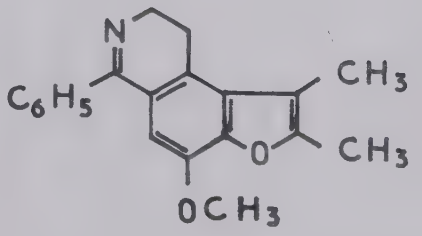
51 : R = CH_3
53 : R = C_6H_5



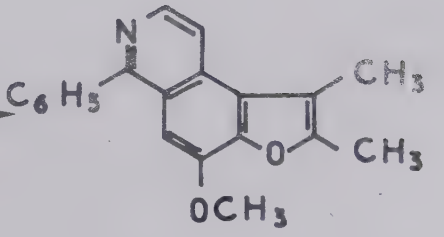
56 : R = C_6H_5



50



54



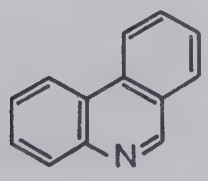
57

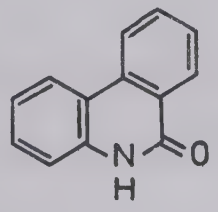
C H A P I T R E II

FORMATION DES DÉRIVÉS ACYLÉS DES PHÉNYL BENZOFURANNES ET LEUR EMPLOI POUR LA SYNTHÈSE DE FUROPHÉNANTHRIDINES.

Les premières indications concernant la structure phénanthridinique remontent à 1884 [70]. Toutefois, on peut raisonnablement en attribuer la découverte, en 1889, à PICTET et ANKERSMIT [71] qui en réalisèrent la préparation par pyrolvse de la benzylidène-aniline.

Ce n'est que bien plus tard que la présence de la phénanthridine et de son dérivé cétonique, la phénanthridone

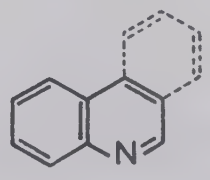




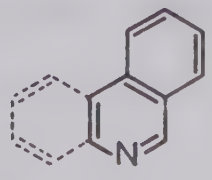
fut reconnue dans les produits de distillation de houille. On trouve, en outre, certains alcaloïdes, comme la chélidonine et la lvcorine, qui possèdent une structure phénanthridinique.

Si pendant un demi-siècle après sa première préparation, de nouveaux modes de synthèses de la phénanthridine ont été décrits, très peu de dérivés nouveaux en furent élaborés. Il fallut attendre que MORGAN et WALLS, en 1931, en reconnaissent l'intérêt thérapeutique potentiel [64] pour qu'une étude systématique soit entreprise. Celle-ci aboutit à la reconnaissance de l'importante activité trypanocide et antibactérienne de nombreuses substances apparentées [33].

Ce fait, en soi, n'est pas tellement étonnant étant donné que le squelette phénanthridinique contient le novau quinoléinique que l'on retrouve dans des composés doués de propriétés antimalariques, comme la quinine.



La phénanthridine possède aussi la séquence isoquinoléinique qui existe dans divers alcaloïdes parmi lesquels on peut citer l'émétine et la papavérine, sans oublier la morphine.



Enfin, cet hétérocycle n'est autre que l'isomère angulaire de l'acridine, noyau de base d'un grand nombre de puissants agents antibactériens largement utilisés.

Cette structure phénanthridinique se trouve donc au carrefour d'importants prototypes de séries de composés

à activités pharmacologiques assez diverses. Au passif de ces séries, il faut mettre leur toxicité souvent non négligeable, ce qui a incité de nombreux chercheurs à les modifier de façon à obtenir des substances aussi intéressantes, mais plus facilement utilisables en thérapeutique.

La présence dans beaucoup de produits, biologiquement actifs, du noyau furannique nous a incité à l'accoler à la phénanthridine pour essayer d'étendre les usages médicamenteux possibles de celle-ci.

-=oOo=-

Pour édifier des furophénanthridines, plusieurs voies nous étaient offertes (tableau XII) :

- a/ Pyrolyse de benzofurylidène-anilines, en extension de la synthèse de PICTET et ANKERSMIT.
- b/ Greffage du cycle oxygéné sur une phénanthridine à partir d'un dérivé hydroxylé de celle-ci.
- c/ Cyclisation de phényl-amido-benzofurannes selon le mode de préparation mis au point par MORGAN et WALLS.

C'est cette dernière méthode qui a retenu notre attention, parce que la plus adaptée aux travaux poursuivis, dans notre Service, sur le benzofuranne.

RITCHIE, l'un des premiers qui en étudia le mécanisme [72], indique que le processus de cette cyclisation dépend de la formation et de la stabilité du carbocation, en même temps

que de la densité électronique sur le carbone impliqué dans la fermeture. Le premier de ces deux facteurs est régi par la nature du substituant R (tableau XII), responsable de la stabilité du groupe amide. La facilité de la cyclisation dépend, quant à elle, de la répartition électronique sur le noyau A (tableau XII) et, partant, de la nature et de la position des éventuels substituants de ce noyau.

Pour être en mesure d'appliquer cette réaction dans la série qui nous intéresse ici, il convenait de disposer d'ortho amido phényl benzofurannes, dont on pourrait ensuite déterminer et comparer les aptitudes à la cyclisation.

De tels composés devaient pouvoir être formés sans difficulté par transposition de BECKMANN des oximes des dérivés acylés correspondants. C'est pourquoi, nous avons été amenés à définir, tout d'abord, les sites d'acylation des divers phényl-benzofurannes. Cette étude s'imposait d'autant plus, qu'elle permettait de vérifier et de compléter les nombreuses informations qui avaient été accumulées dans notre Service pour établir un "diagramme moléculaire expérimental" du squelette benzofurannique, dans les réactions de substitution électrophile [51].

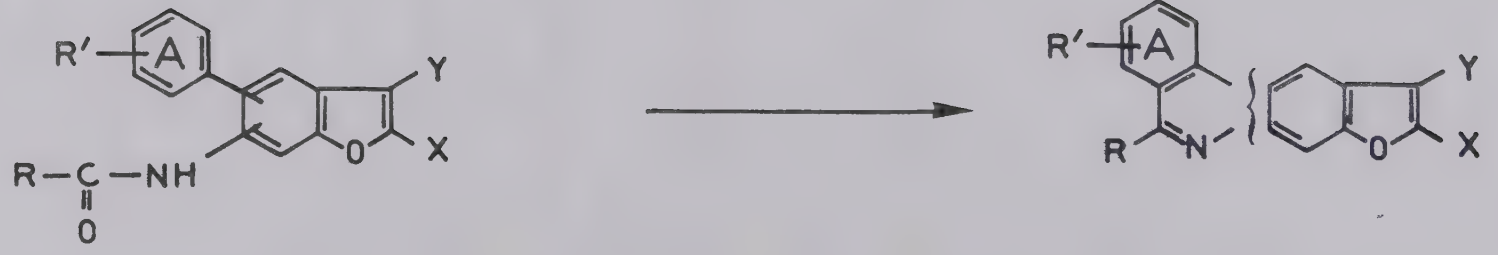
Il était intéressant, en effet, de comparer la topologie réactionnelle des phényl-benzofurannes à celle de leurs analogues alcoylés car, le phényle possédant un pouvoir inducteur (σ_p = 0,009) négligeable par rapport à celui du méthyle (σ_p = 0,170), son rôle devait se limiter à un certain encombrement stérique des positions voisines de celle où il serait fixé. C'est ainsi qu'il servirait aussi bien qu'un méthyle à bloquer l'un des sommets du squelette benzofurannique, sans modifier grandement pour autant la sensibilité propre, à l'attaque

TABLEAU XII

A

B

C



électrophile, des positions restées libres.

Nous décrirons donc successivement, pour chaque phényl-benzofuranne traité, les résultats obtenus qui peuvent être de plusieurs types, selon qu'il est possible ou non d'y placer un groupe acyle en ortho du phényle et d'effectuer la cyclodéshydratation du dérivé amidé qui en découle , le cas échéant.

-=oOo=-

A/ Tentatives d'accolement de l'hétérocycle azoté à l'hétérocycle du benzofuranne.

1/ Cas du phényl-2 benzofuranne 58 (73) (tableau XIII).

a/ Acétylation.

Lors d'une précédente tentative d'acétylation de ce composé, sous l'effet du chlorure stannique, il n'avait été isolé qu'une seule cétone, l'*acétyl-3 phényl-2 benzofuranne* 59 (74). En opérant dans des conditions analogues, mais en complétant le traitement du produit de la réaction par une chromatographie sur alumine, nous avons pu séparer, à côté de la cétone 59, une quantité à peu près équivalente de son isomère, l'*acétyl-6 phényl-2 benzofuranne* 60. Cependant, un dosage en spectrophotométrie infrarouge réalisé sur la substance brute de distillation indique qu'elle contient environ 75 % du composé acétylé en 3 59 et 25 % de son isomère acétylé en 6 60. Ces proportions sont comparables à celles trouvées par ANGELONI et TRAMONTINI (75)

qui utilisèrent, quant à eux, le chlorure d'aluminium comme catalyseur. Toutefois, avec ce dernier agent, le rendement global en produit acétylé est nettement inférieur à celui que nous avons nous-mêmes obtenu.

Par transposition de l'oxime 61 de l'acétyl-3 phényl-2 benzofuranne, au moyen de l'acide chlorhydrique dans l'acide acétique, on forme sans difficulté l'acétamide ortho phénylé 62 qui, malheureusement, ne résiste pas à l'oxychlorure de phosphore, par suite de résinification et ne peut donc être transformé dans les conditions de la réaction de MORGAN et WALLS.

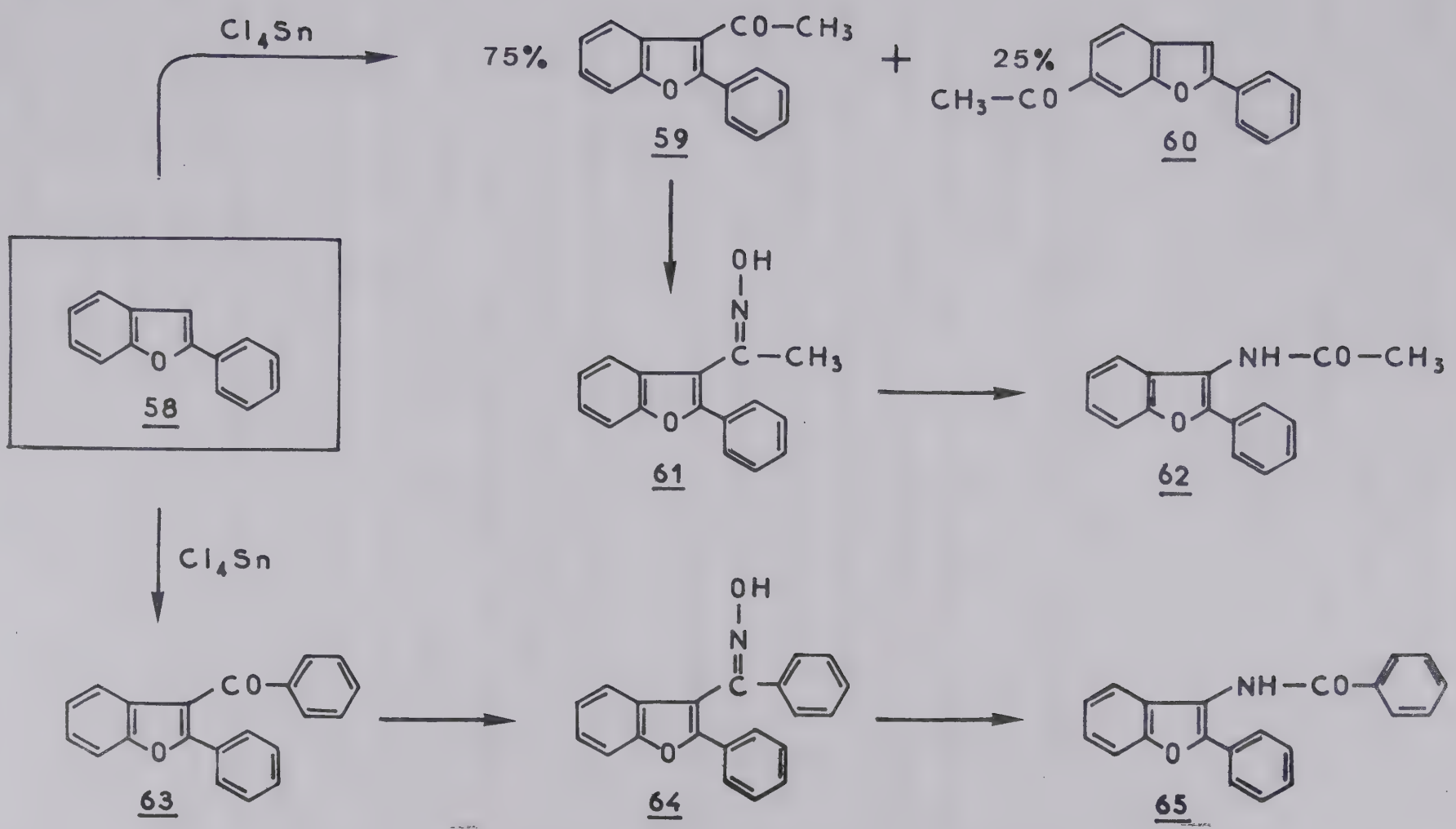
b/ Benzoylation.

A l'inverse de l'acétylation, la benzoylation effectuée en présence de chlorure stannique n'a conduit qu'à une seule cétone détectable, ainsi que l'a confirmé la chromatographie en phase gazeuse. Il s'agit du *benzoyl-3 phényl-2 benzofuranne* 63, dont la structure a été déduite de son spectre de R.M.N. C'est probablement à la modification de la "dureté" du réactif qu'il faut attribuer la différence d'orientation de la benzoylation par rapport à celle de l'acétylation, la première conduisant à une attaque quasi exclusive du complexe sur le sommet 3.

L'oxime 64 se fait plus difficilement que celle de son homologue acétylé. En effet, sa préparation nécessite un temps de chauffage beaucoup plus long et l'emploi d'un large excès de chlorhydrate d'hydroxylamine et de pyridine.

De même, il n'est pas aisé de transformer cette oxime en l'amide 65 correspondant. C'est l'acide acétique saturé d'acide chlorhydrique qui s'avère encore être le meilleur agent de transposition, bien que nous n'ayons jamais réussi à dépasser

TABLEAU XIII



un rendement de 30 %. L'utilisation d'acide polyphosphorique ne nous a permis d'isoler aucun produit identifiable.

Malgré une stabilité plus grande que celle de son homologue 62, cet amide 65 n'engendre pas le composé cyclique azoté attendu sous l'action de l'oxychlorure de phosphore dans le xylène bouillant.

2/ Cas du phényl-3 benzofuranne 66 [73] (tableau XIV).

a/ Acétylation.

Contrairement à celle de son isomère 58, l'acétylation de ce dérivé, en présence de chlorure stannique, ne conduit qu'à une seule cétone dont la structure d'*acétyl-2 phényl-3 benzofuranne* 67 est déduite de ses spectres infrarouge et de R.M.N. Ce résultat confirme, si besoin en était, que la sensibilité du sommet 2 à l'attaque électrophile est nettement supérieure à celle des sommets 3 et 6 [51].

La transposition de l'oxime 68 de la cétone 67 ne s'effectue pas aussi aisément que celle de l'oxime 61. Elle ne fournit, en effet, que 20 % de l'acétamide 69, dans les meilleures conditions qui consistent à chauffer cette oxime 68 pendant 5 h dans de l'acide acétique saturé d'acide chlorhydrique. En utilisant le pentachlorure de phosphore, dans l'éther, on n'obtient pas plus de 10 % de l'acétamide 69. Quant au chlorhydrate de pyridine qui constitue cependant un excellent agent de la transposition de BECKMANN [76], il provoque la résinification complète de l'oxime en question. La difficulté pour transposer les oximes des acétyl-2 benzofurannes était déjà connue [77]. Comme il en est de même, ainsi que nous le verrons plus loin, pour les

oximes des furo [3,2-h] tétralones, où le groupe oxime est situé en position 7 sur le noyau benzofurannique et s'y trouve forcément orienté vers l'hétérocycle, on peut penser que cette difficulté provient, au moins en partie, d'une liaison hydrogène qui s'établit entre ce groupe et l'hétéroatome lorsqu'ils se trouvent à proximité l'un de l'autre, dans une conformation adéquate.

Pas plus que son isomère 62, l'acétamide 69 ne peut être cyclisé sans décomposition au moyen de l'oxychlorure de phosphore.

b/ Benzoylation.

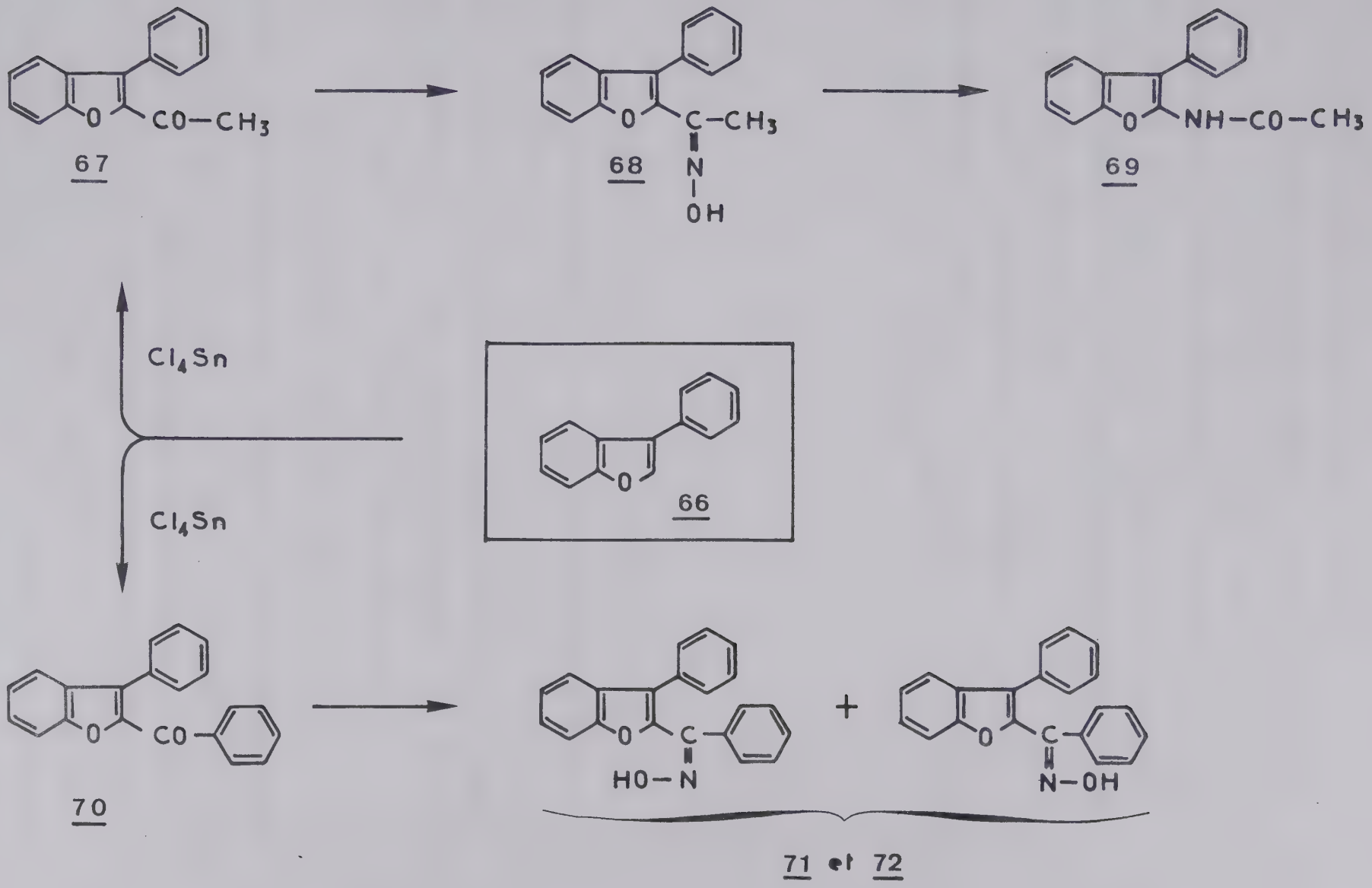
La benzoylation du phényl-3 benzofuranne 66, comme son acétylation, n'engendre qu'une seule cétone, le *benzoyl-2 phényl-3 benzofuranne* 70. La structure de ce composé a été déterminée par ses spectres infrarouge et de R.M.N.

L'action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur ce dérivé, en milieu fortement sodique, a entraîné la formation des deux oximes syn ou anti 71 et 72 qu'il nous a été possible de séparer par cristallisation fractionnée. Par contre, nous n'avons pu préciser leur configuration par les moyens spectrophotométriques dont nous disposions.

Alors que la transposition de l'oxime 68 était peu aisée, elle est pratiquement irréalisable dans le cas de l'une ou l'autre des oximes de la cétone 70. C'est ainsi que nous avons essuyé des échecs en employant :

- l'acide acétique saturé d'acide chlorhydrique (au reflux pendant 2 h ou 8 h).
- le chlorhydrate de pyridine (par chauffage durant 2 mn à 220°)
- l'acide polyphosphorique (25 mn à 150°).

TABLEAU XIV


CO–CH3
67
C–CH3
N
OH
68
NH–CO–CH3
69
Cl4Sn
Cl4Sn
66
CO
70
HO–N
N–OH
71 et 72

- le pentachlorure de phosphore dans l'éther.

L'analyse en chromatographie sur couche mince de silice du produit de la réaction, effectuée selon les trois premiers procédés, montre la présence de nombreuses taches dont l'examen laisse à penser qu'il y a, en plus d'autres composés inséparables, isomérisation des oximes de départ à la température où se fait la transposition.

Quant au pentachlorure de phosphore, il conduit à un dérivé halogéné, du type chlorure d'imidoyle, comme cela est courant chez les cétones diaryliques [78].

-=oOo=-

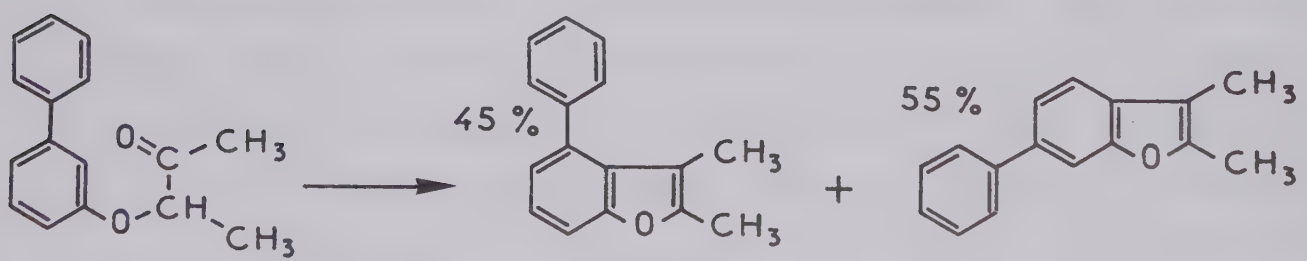
En conclusion de l'étude de ces deux premiers cas, on peut noter l'impossibilité de créer un cycle supplémentaire azoté sur l'hétérocycle benzofurannique. Ce fait peut être expliqué par la relative fragilité de la double liaison 2-3 du benzofuranne qui présente un net caractère éthylénique [51] et qui ne semble pas résister aux contraintes de la cyclisation.

Dans un deuxième temps, nous avons entrepris la préparation de furophénanthridines à partir de diméthyl-2,3 Bz-phényl-benzofurannes. Il nous a fallu pour y parvenir protéger les sommets 2 et 3 de l'hétérocycle benzofurannique par des groupements méthyles, afin d'éviter toute substitution électrophile sur l'une ou l'autre de ces positions dont on connaît la très grande réactivité [51]. De plus, ces deux substituants confèrent une certaine stabilité à la molécule et en limitent les dégradations en cours de synthèse.

B/ Furophénanthridines constituées par accolement de l'hétéro-cycle azoté à l'homocycle du benzofuranne.

1/ Cas du diméthyl-2,3 phényl-4 benzofuranne 73 (tabl. XV).

La condensation de la chloro-3 butanone-2 avec l'hydroxy-3 biphényle, obtenu par isomérisation de l'hydroxy-2 biphényle [79], fournit la *(phényl-3' phénoxy)-3 butanone-2* 74, d'où l'on passe par cyclodéshydratation au moyen de l'oxychlorure de phosphore, à un mélange des *diméthyl-2,3 phényl-4 benzofuranne* 73 et *diméthyl-2,3 phényl-6 benzofuranne* 75 qu'il est possible de séparer par distillation et cristallisation fractionnées. Le dosage en spectrophotométrie infrarouge de ce mélange indique qu'il contient environ 45 % et 55 % respectivement de ces deux produits.

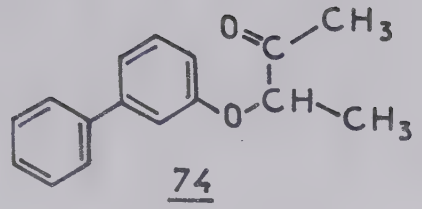


74 73 75

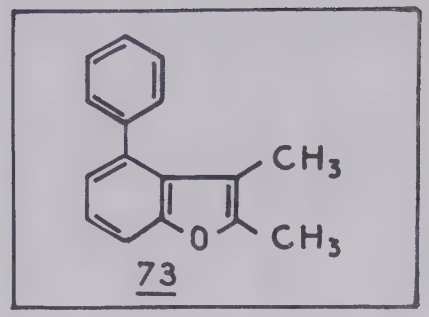
Qu'elle soit effectuée en présence de chlorure stannique ou en présence de chlorure d'aluminium, l'acétylation du diméthyl-2,3 phényl-4 benzofuranne 73 conduit exclusivement à l'*acétyl-6 diméthyl-2,3 phényl-4 benzofuranne* 76, dont la constitution est prouvée par ses spectres infrarouge et de R.M.N.

Ce résultat illustre, une fois de plus, la haute réactivité du sommet 6 sur l'homocycle du benzofuranne et il est d'autant plus instructif, à ce sujet, qu'on ne connaît pas

TABLEAU XV

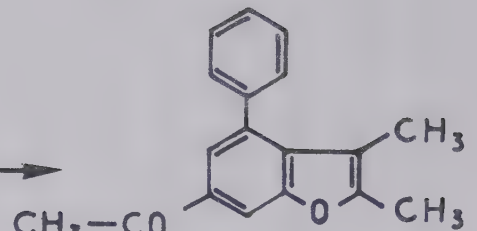


74

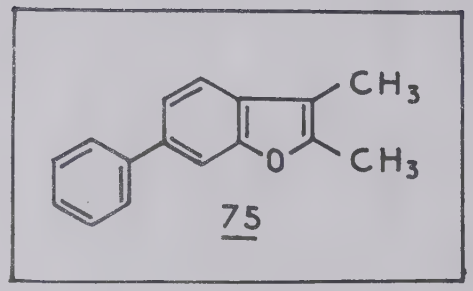


73

Cl_4Sn / $AlCl_3$

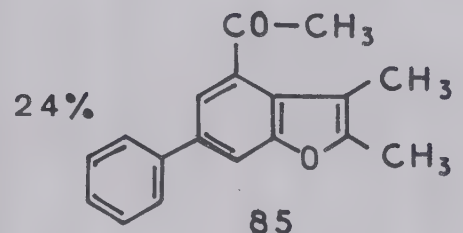


76



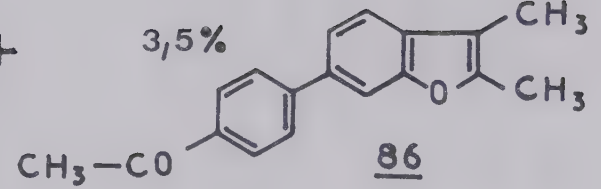
75

$AlCl_3$



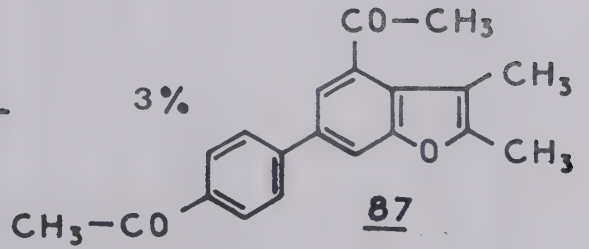
85

+



86

+



87

l'orientation de l'acylation sur les trialcoyl-2,3,4 benzofurannes proprement dits, bien qu'on sache déjà que celle de l'éthyl-2 butano-3,4 benzofuranne, qui leur est apparenté, se produit sur ce sommet 6 [80].

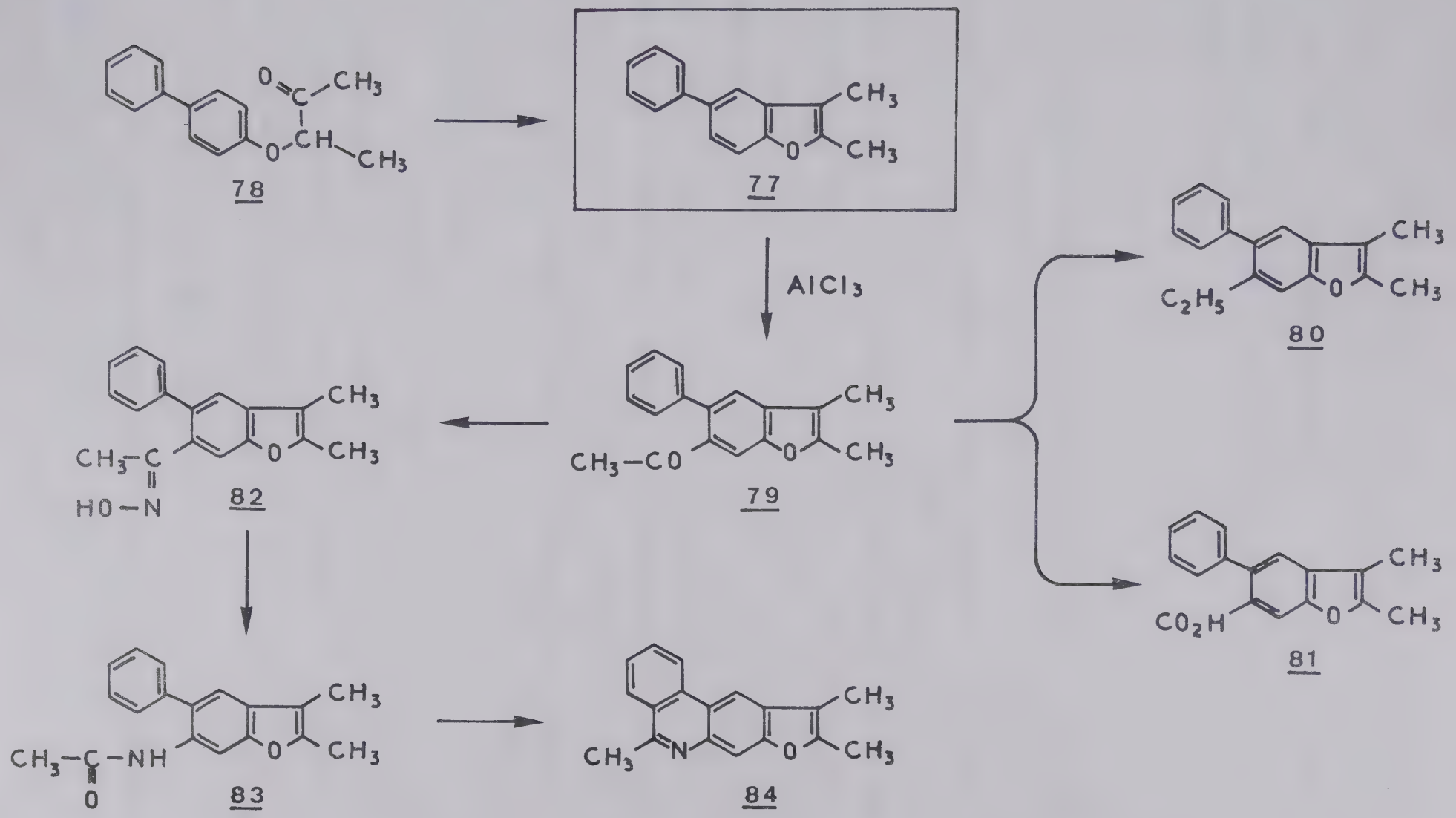
Etant donnée sa structure même, la cétone 76 ne peut être utilisée pour former une phénanthridine puisque les groupes phényle et acétyle ne s'y trouvent pas en ortho.

2/ Cas du diméthyl-2,3 phényl-5 benzofuranne 77 (tabl. XVI).

Ce composé est obtenu par cyclodéshydratation de la *(phényl-4' phénoxy)-3 butanone-2* 78, issue de l'hydroxy-4 biphényle. Il ne peut être acétylé au moyen du chlorure stannique. Cependant, avec le chlorure d'aluminium, il donne une seule cétone que ses spectres infrarouge et de R.M.N. portent, sans conteste, à considérer comme l'*acétyl-6 diméthyl-2,3 phényl-5 benzofuranne* 79. Cette structure se trouve du reste confirmée par celles de ses produits de réduction selon HUANG MINLON et d'oxydation par l'hypobromite de sodium que sont respectivement les *éthyl-6 diméthyl-2,3 phényl-5 benzofuranne* 80 et l'*acide diméthyl-2,3 phényl-5 benzofuranne carboxylique-6* 81 qui présentent les caractères spectroscopiques voulus.

Le fait que l'acétylation du diméthyl-2,3 phényl-5 benzofuranne 77 affecte uniquement son sommet 6 plutôt que son sommet 4, dont l'indice de réactivité est voisin [51], ne saurait surprendre car ce dernier sommet subit le double encombrement du méthyle en 3 et du phényle en 5. Cela correspond du reste à ce qui se passe pour le triméthyl-2,3,5 benzofuranne [81] et, en partie du moins, pour le diméthyl-2,3 isopropyl-5 benzofuranne [82].

TABLEAU XVI



La cétone 79 donne une oxime 82 dont l'acétamide 83 correspondant se forme sans problème, avec un excellent rendement. Cet acétamide se prête aisément à la réaction de MORGAN et WALLS et conduit ainsi à la *triméthyl-5,9,10 furo[3,2-b] phénanthridine* 84.

3/ Cas du diméthyl-2,3 phényl-6 benzofuranne 75 (tabl. XV).

Ainsi que pour son isomère 77, il est nécessaire de recourir au chlorure d'aluminium comme catalyseur pour assurer l'acétylation de ce composé. On en récupère néanmoins, dans ces conditions, près de 70 %, tandis qu'on forme simultanément deux monocétones isomères, l'*acétyl-4 diméthyl-2,3 phényl-6 benzofuranne* 85 et l'*acétyl-4' diméthyl-2,3 phényl-6 benzofuranne* 86, en même temps qu'une dicétone, le *diacétyl-4,4' diméthyl-2,3 phényl-6 benzofuranne* 87, avec des rendements de 24, 3,5 et 3 % respectivement ainsi que l'indique la chromatographie en phase vapeur du produit global de la réaction. La séparation quantitative de ces trois composés peut être réalisée par chromatographie sur alumine. Leurs structures sont établies d'après leurs spectres infrarouge et de R.M.N.

La production d'un dérivé acétylé en 4 85, à partir d'un benzofuranne dont les sommets 2, 3 et 6 sont bloqués, est tout à fait conforme à ce qu'on peut en attendre, étant donné l'ordre de réactivité des sommets non substitués sur l'homocycle [51] :

$$6 \geqslant 4 > 7 > 5$$

Il convient cependant de rappeler, à ce sujet, que l'acétylation du triméthyl-2,3,6 benzofuranne se produit en position 5 [77] et que celle de l'éthyl-6 diméthyl-2,3 benzo-

furanne atteint les deux sommets 4 et 5 [81]. Ces différences dépendent sans doute, à la fois, de l'effet stérique et de l'effet inducteur du substituant placé en 6. Le méthyle favorise ainsi la substitution sur la position ortho que, par ailleurs, il encombre relativement peu. Le phényle ne change pas la réactivité propre du squelette benzofurannique - où le sommet 4 se place avant le sommet 5 - et il dissimule en partie ce dernier. Quant à l'éthyle, il joue un rôle intermédiaire pour les deux effets considérés, entre le méthyle et le phényle, et il est ainsi plausible qu'il induise ou permette respectivement, en 5 et en 4, les deux substitutions possibles.

La formation du dérivé monoacétylé en 4' 86 implique que le cycle benzofurannique exerce un effet inducteur assez puissant, en para, sur le phényle qui est placé en 6. Cela tient évidemment à ce que ce sommet 6 est riche en électrons sur l'homocycle du benzofuranne [51] pour que sa charge se transmette, par conjugaison, au sommet 4'.

L'apparition de la dicétone 87 est assez singulière dans une acétylation effectuée avec des quantités équimoléculaires de chlorure d'acétyle et de chlorure d'aluminium. C'est, en effet, l'emploi de larges excès de catalyseur et de chlorure d'acide qui autorise habituellement la diacétylation directe d'un benzofuranne, aussi bien que la réacétylation d'un acylbenzofuranne [74, 82 à 85]. Cela prouve d'autant plus que la réactivité du sommet 4' sur le diméthyl-2,3 phényl-6 benzofuranne correspond bien à celle du sommet 6 lui-même sur le diméthyl-2,3 benzofuranne.

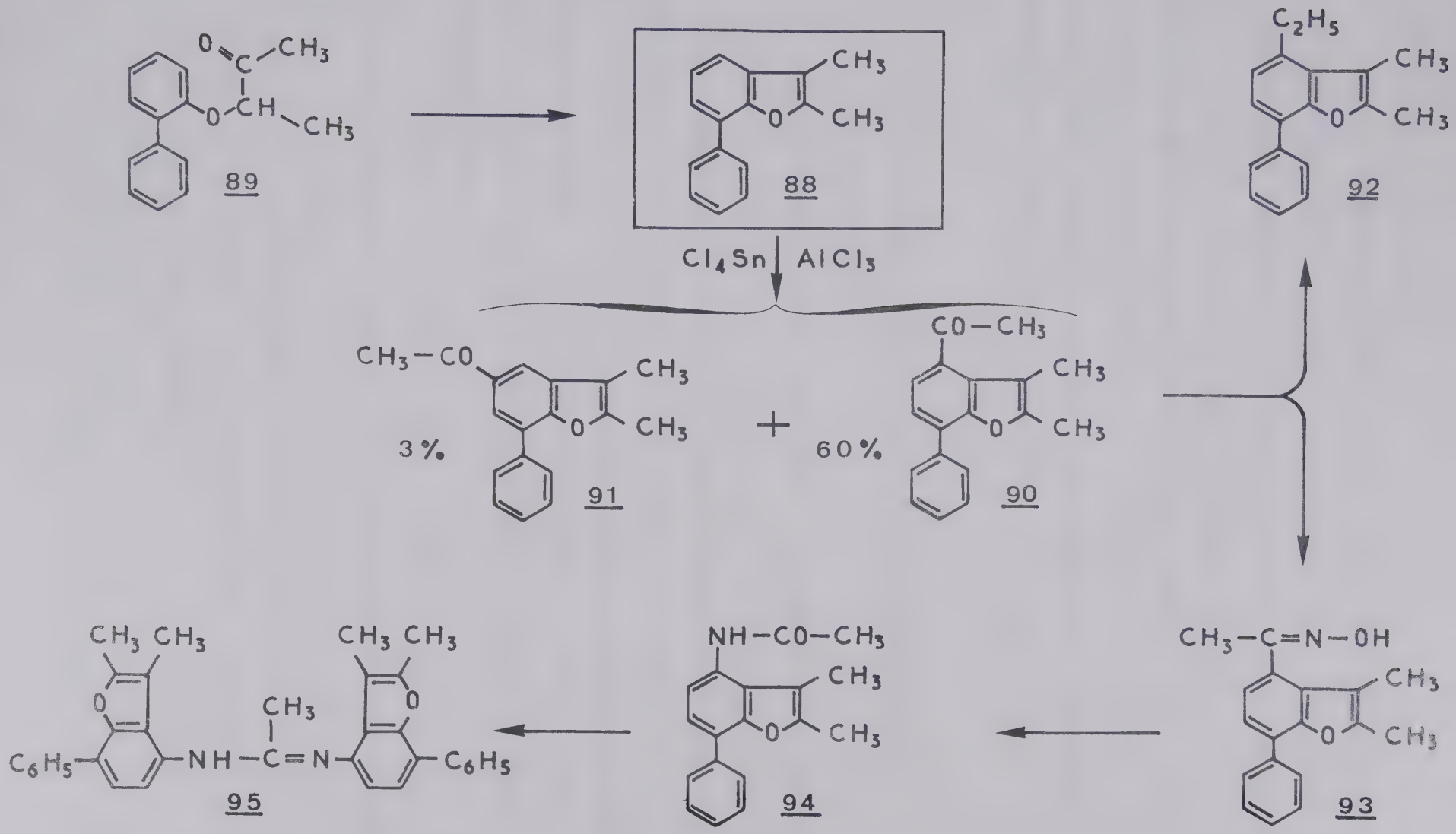
Aucune des deux monocétones 85 et 86 ne se prêtant à une transformation en phénanthridine, nous n'avons pas développé leur étude.

4/ Cas du diméthyl-2,3 phényl-7 benzofuranne 88 (tabl. XVII)

La cyclodéshydratation de la *(phényl-2' phénoxy)-3 butanone-2* 89 permet d'élaborer ce composé. Son acétylation réalisée en présence de chlorure stannique ou de chlorure d'aluminium donne dans les deux cas, 70 % environ d'un mélange de cétones isomères constitué en majeure partie d'*acétyl-4 diméthyl-2,3 phényl-7 benzofuranne* 90 et d'une petite quantité d'*acétyl-5 diméthyl-2,3 phényl-7 benzofuranne* 91, qu'on repère par chromatographie en phase vapeur et sépare par chromatographie sur alumine. Les structures de ces cétones sont déduites de leurs spectres infrarouge et de R.M.N., comme celle de *l'éthyl-4 diméthyl-2,3 phényl-7 benzofuranne* 92 qui dérive de la principale d'entre elles.

Le résultat de l'acétylation du diméthyl-2,3 phényl-7 benzofuranne 88 est intéressant à double titre. En premier lieu, il manifeste, une fois de plus, l'effet stérique du phényle. Il faut rappeler, à ce sujet, que le triméthyl-2,3,7 benzofuranne est acétylé, en majorité du moins, en 6, tandis que l'isopropyl-7 diméthyl-2,3 benzofuranne, sur qui le sommet 6 est aussi encombré que sur le diméthyl-2,3 phényl-7 benzofuranne 88, réagit en 4 [82], comme celui-ci dans des conditions similaires. Il s'avère, en second lieu, que le sommet 4 est plus réactif que le sommet 5, lorsque le sommet 6 se trouve éliminé de la compétition. Cela ne peut être dû, dans le cas considéré, à une orientation préférentielle en para du phényle, telle qu'on pouvait l'attribuer à l'isopropyle, car l'effet inducteur du premier est négligeable par rapport à celui du second. Il s'agit donc bien d'une confirmation expérimentale de l'ordre de réactivité des sommets 4 et 5 sur l'homocycle du benzofuranne, qui

TABLEAU XVII



est prévu par la théorie [51].

C'est afin de confirmer la constitution de la cétone 90 que nous avons fait l'oxime correspondante 93, puis transposé celle-ci en *acétamido-4 diméthyl-2,3 phényl-7 benzofuranne* 94 et traité ce dernier par l'oxychlorure de phosphore. Ces transformations successives conduisent en effet à la *N,N'-bis-(diméthyl-2,3 phényl-7 benzofuryl-4) acétamidine* 95 et non à la phénanthridine qu'aurait engendrée, dans les mêmes conditions, un dérivé acétylé en ortho du phényle sur le benzofuranne.

5/ Cas du tétraméthyl-2,2',3,3' bibenzofuranne-5:5' 96 (tableau XVIII).

Il nous a semblé intéressant de comparer l'acétylation d'un tel dérivé, où deux noyaux sont liés par leurs sommets 5, à celle du benzofuranne 77 qui porte également son phényle sur la même position. La synthèse de ce composé consiste à condenser la chloro-3 butanone-2 avec le dihydroxy-4,4' biphényle pour avoir la *bis-(phénoxy-butanone)* 97 qu'on transforme en *bibenzofuranne* 96, avec un excellent rendement, selon la technique usuelle.

Comme celle du diméthyl-2,3 phényl-5 benzofuranne 77, l'acétylation de son analogue 96 ne peut être réalisée qu'en utilisant le chlorure d'aluminium comme catalyseur. Même lorsqu'on oppose des quantités équimoléculaires des réactifs, on obtient alors exclusivement une dicétone que son spectre de R.M.N. permet de considérer comme le *diacétyl-6,6' tétraméthyl-2,2',3,3' bibenzofuranne-5,5'* 98.

La préparation de la dioxime 99 de cette dicétone 98

doit être réalisée en présence d'acétate de sodium car, avec la soude, il y a clivage des deux chaînes acétyle et régénération du bibenzofuranne 96.

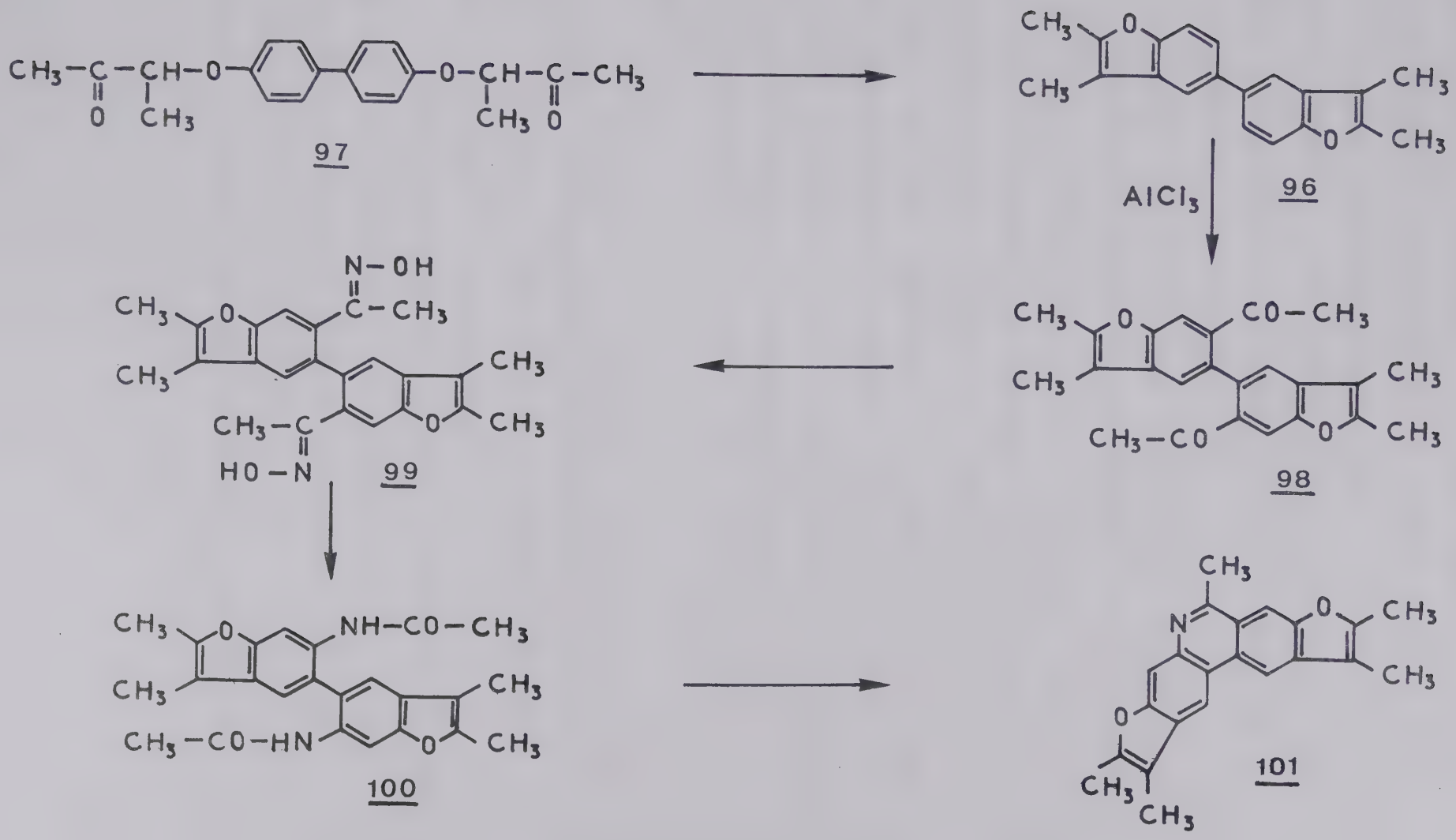
Le dérivé diacétamidé 100, issu de la dioxime 99, est tout aussi fragile que la dicétone 98. En effet, l'oxychlorure de phosphore ne permet pas de passer de ce dérivé au composé polycyclique diazoté attendu car il provoque la scission d'un des deux groupes acétamide, l'hétérocyclisation du second s'effectuant sur la position ainsi libérée. Ce phénomène peut être expliqué par l'étude du spectre infrarouge de ce diacétamide. En effet, celui-ci indique l'existence de liaisons hydrogène entre les groupes acétamide , qui laissent supposer une conformation privilégiée, impliquant la proximité des deux groupes en question. On obtient de cette façon une *pentaméthyl-2,3,6,7,11 difuro [3,2-b ; 2,3-j] phénanthridine* 101, dont la structure est compatible avec son spectre de R.M.N., que corrobore du reste son spectre infrarouge.

-=oOo=-

EN CONCLUSION, il apparaît que les deux objectifs qui ont présidé à la réalisation de cette étude ne sont pas atteints de la même façon.

En ce qui concerne l'orientation de l'acétylation sur les phényl-benzofurannes, les renseignements obtenus sont très instructifs en ce qu'ils confirment et précisent souvent ceux qui ressortaient déjà de l'acétylation des alcoyl-benzofurannes correspondants, du point de vue de la plus ou moins grande

TABLEAU XVIII



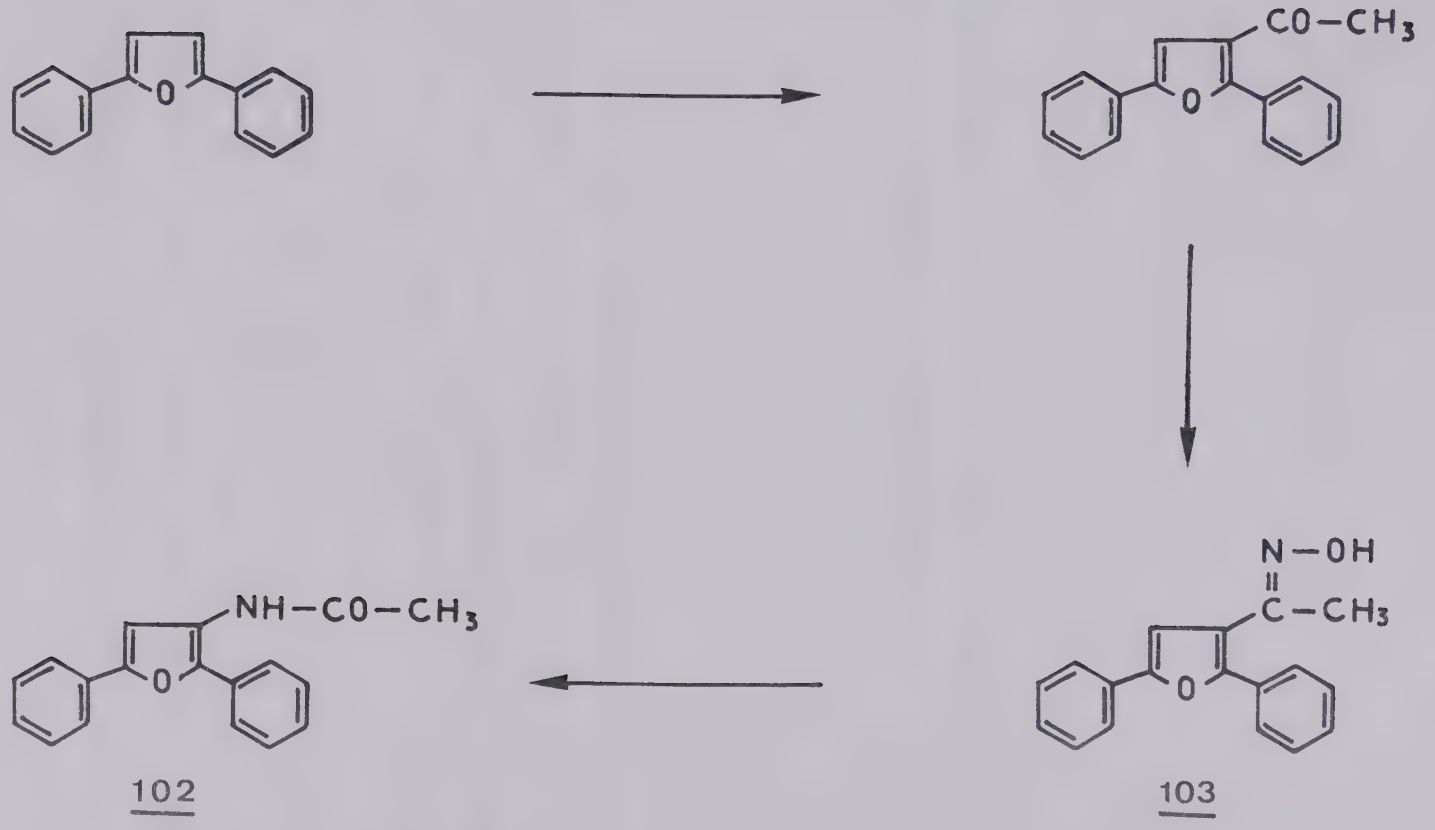
sensibilité des divers sommets du squelette benzofurannique à l'attaque électrophile. En ce sens, ils complètent fort utilement le "diagramme moléculaire expérimental" de ce squelette qui avait été entrepris dans notre Service. Ceci nous a permis, entre autre, de confirmer l'interprétation théorique de la réactivité chimique du benzofuranne (51).

Quant à l'élaboration des furophénanthridines, on doit, en revanche, constater que le procédé envisagé reste de portée limitée. La fixation d'une chaîne acétyle en ortho d'un phényle sur le benzofuranne, de même que l'hétérocyclisation d'un ortho amido-phényl-benzofuranne, selon la technique de MORGAN et WALLS, ne sont pas souvent possibles. Finalement, les seules phénanthridines accessibles résultent de l'accolement du système bicyclique azoté à l'homocycle du benzofuranne, car les dérivés amidés sur l'hétérocycle des phényl-2 et phényl-3 benzofurannes ne résistent pas à l'oxychlorure de phosphore.

Il faut signaler, à ce sujet, que nous n'avons pas non plus réussi à transformer en phénanthridine l'*acétamido-3 diphényl-2,5 furanne* 102, issu de l'oxime 103 de l'acétyl-3 diphényl-2,5 furanne (86) (tableau XIX).

Il n'en reste pas moins que les furophénanthridines dont nous avons pu obtenir ici deux représentants, constituent un type moléculaire original parmi les divers systèmes polyhétérocycliques construits par accolement d'un hétérocycle supplémentaire à l'homocycle du benzofuranne, qui ont déjà été étudiés à maintes reprises dans notre Service (87).

TABLEAU XIX



102

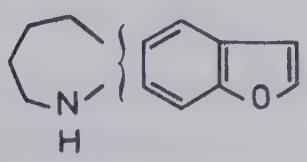
103

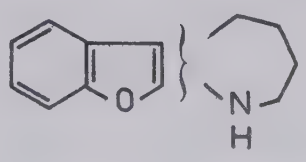
C H A P I T R E III

ÉLABORATION DE BENZOFUROAZÉPINES À PARTIR DE CYCLANONES BENZOFURANNIQUES.

Dans les deux premiers chapitres de ce travail, nous avons décrit la synthèse de deux systèmes bis-hétérocycliques ; les furophénanthridines et les furoisoquinoléines, qui résultent de l'accolement d'un cycle azoté à six chaînons à l'homocycle du benzofuranne.

Nous allons maintenant envisager le cas de benzofuroazépines, systèmes bis-hétérocycliques homologues, où l'hétéroatome azoté est inclus dans un cycle à sept chaînons accolé aussi bien à l'homocycle qu'à l'hétérocycle benzofurannique.

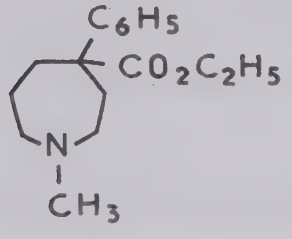




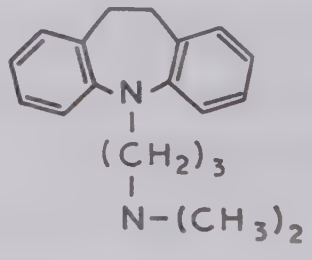
Les composés comportant la structure azépinique sont

connus depuis fort longtemps. L'une de leurs plus anciennes préparations concerne la dihydrodibenzazépine, obtenue par cyclisation du diamino-2,2' stilbène [88].

Parmi les représentants des amines cycliques à sept chaînons, les plus étudiés sont, sans nul doute, l'hexaméthylène imine et, surtout les ε caprolactames dont l'ouverture polymérisante a permis la préparation de fibres synthétiques. Dès 1900, WALLACH signalait une possibilité d'atteindre les composés amidiques de ce type grâce à un processus d'agrandissement de cycle [89]. Mais c'est probablement à la recherche de nouvelles substances médicamenteuses qu'il faut attribuer le développement de la chimie des azépines. Certains dérivés sont maintenant largement utilisés en clinique du fait de leurs propriétés analgésiques comme l'éthoheptazine, ou antidépressives comme l'imipramine, dont le chlorhydrate est commercialisé sous le nom de Tofranil.



Ethoheptazine



Imipramine

Il nous a semblé intéressant de prolonger les nombreux travaux déjà effectués dans ces séries en élaborant quelques squelettes originaux de type benzofuroazépinique.

De nombreuses voies d'accès aux lactames ont été utilisées. Parmi celles-ci, deux méthodes ont retenu notre attention :

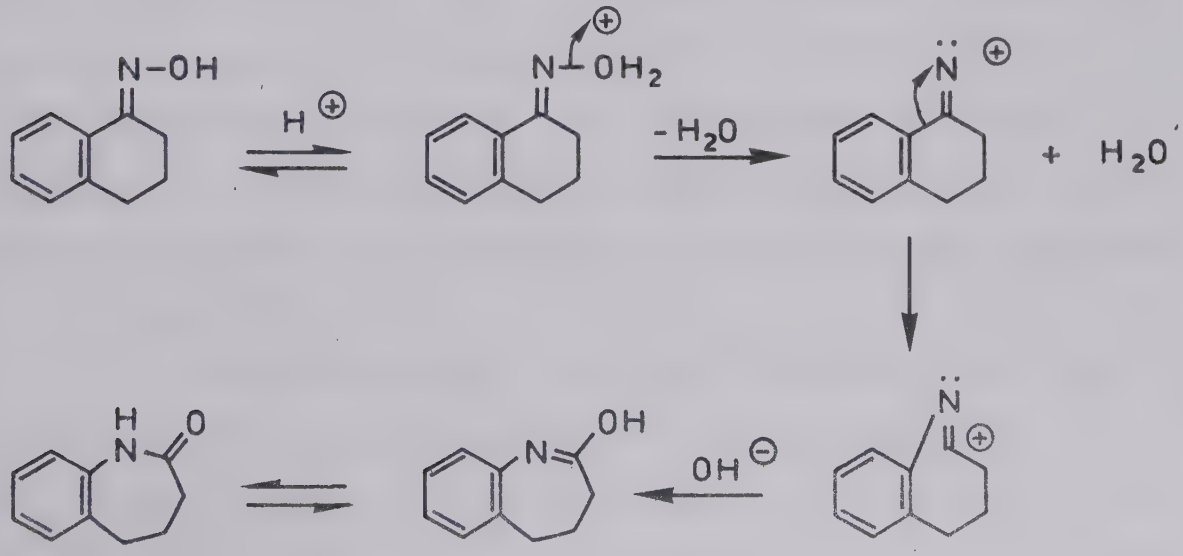
a/ la réaction de SCHMIDT qui procède par insertion de l'hétéroatome d'azote par action de l'acide hydrazoïque sur les

cétones cycliques.

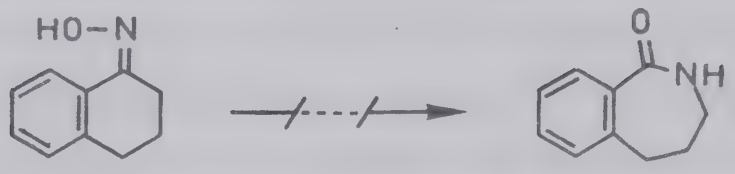
b/ le réarrangement selon BECKMANN des oximes de ces mêmes cétones.

L'une comme l'autre de ces voies nécessitait la préparation d'intermédiaires qui devait permettre d'accumuler de nouveaux renseignements concernant la susceptibilité de l'homocycle du benzofuranne à l'attaque électrophile. Dans les cas qui nous intéressent ici, il s'agissait de déterminer les sites de succinoylation des triméthyl-2,3,5 et triméthyl-2,3,7 benzofurannes. A partir des acides cétoniques ainsi obtenus, on pouvait accéder aux furotétralones qui nous étaient nécessaires pour poursuivre les synthèses considérées.

C'est la seconde méthode, c'est-à-dire la transposition de BECKMANN avec agrandissement de cycle, que nous avons employée pour préparer les lactames. Notre choix a été guidé en fonction de sa plus grande souplesse d'utilisation et des excellents rendements que cette technique permet d'obtenir. Le mécanisme réactionnel de cette transposition est désormais bien connu [90] et peut être ainsi décrit :



La transposition de la forme "syn" de l'oxime conduit évidemment au lactame isomère.



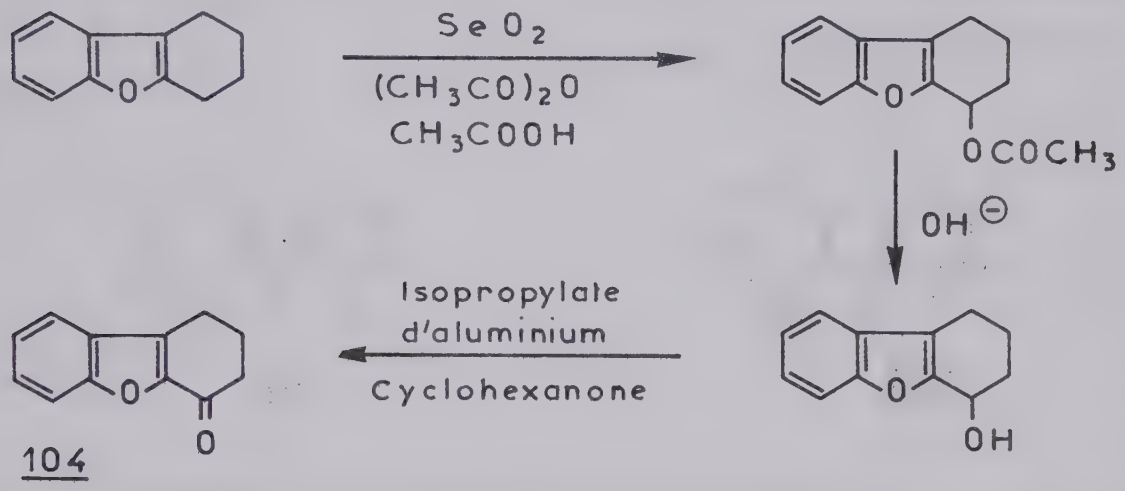
Après différents essais plus ou moins fructueux, nous avons finalement effectué toutes nos transpositions par l'acide polyphosphorique.

Les composés amidiques ainsi obtenus peuvent être de deux types selon que l'hétérocycle azoté s'y trouve placé sur l'hétérocycle ou bien sur l'homocycle du benzofuranne.

A/ BENZOFUROAZEPINES CONSTITUEES PAR ACCOLEMENT DE L'HETEROCYCLE AZOTE A L'HETEROCYCLE DU BENZOFURANNE.

1/ Cas de l'oxo-4 tétrahydro-1,2,3,4 dibenzofuranne 104 (tableau XX).

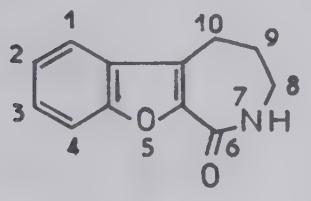
C'est grâce à un procédé très élaboré, précédemment indiqué par WINTERNITZ et coll. [91] que nous avons pu accéder au composé 104.



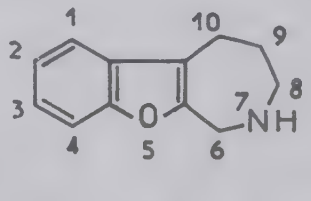
Son traitement par le chlorhydrate d'hydroxylamine conduit à une seule oxime 105 [91], comme le montre son spectre de R.M.N. Bien que nous ne puissions conclure définitivement, il est raisonnable d'admettre, pour le groupement hydroxyle l'existence d'une conformation priviligiée de type "syn", ainsi que semble l'indiquer la structure de l'unique lactame résultant de sa transposition.

Cette oxime 105 a, en effet, été transposée, avec d'excellents rendements, au moyen de l'acide polyphosphorique, en un lactame 106, que nous avons pu identifier par son spectre de R.M.N. (figure 1). Celui-ci nous a permis de déterminer, sans conteste, l'enchaînement de la séquence amidique par rapport à

l'hétérocycle voisin. Il existe, en effet, un couplage entre le proton amidique et le méthylène qui lui est contigu, couplage qui disparaît, soit par addition d'eau lourde, soit par irradiation sélective du proton amidique. Dans l'hypothèse de la structure isomère, ce proton amidique ne pourrait être contigu à un méthylène. De plus, les déplacements chimiques sont en bonne concordance avec ceux observés pour la pyrolidone-2 [92] où l'on constate que c'est le méthylène voisin de la fonction azotée qui est plus déblindé (3,40 p.p.m. ; pour le méthylène en 8 du composé 106 : 3,30 à 3,60 p.p.m.) que le méthylène contigu à la fonction cétone (2,20 p.p.m.).



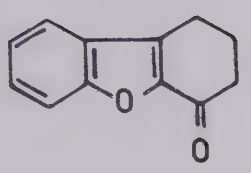
106



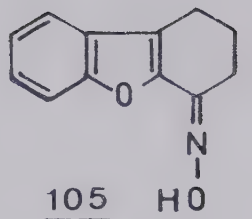
107

Par réduction avec de l'hydrure de lithium et d'aluminium, on passe, sans difficulté, à la *tétrahydro-7,8,9,10 6H-benzofuro [2,3-c] azépine* 107 que nous avons identifiée grâce à son spectre de R.M.N. qui corrobore les conclusions précédentes. C'est ainsi qu'on note la présence d'un singulet, à 4,10 p.p.m. attribué au méthylène en 6. Bien que parfaitement pur, ce composé ne cristallise pas et il convient donc de le caractériser à l'état solide par son chlorhydrate ou son picrate.

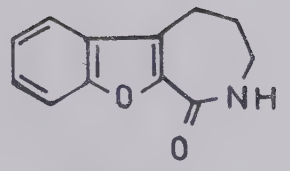
TABLEAU XX



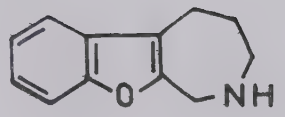
104



105

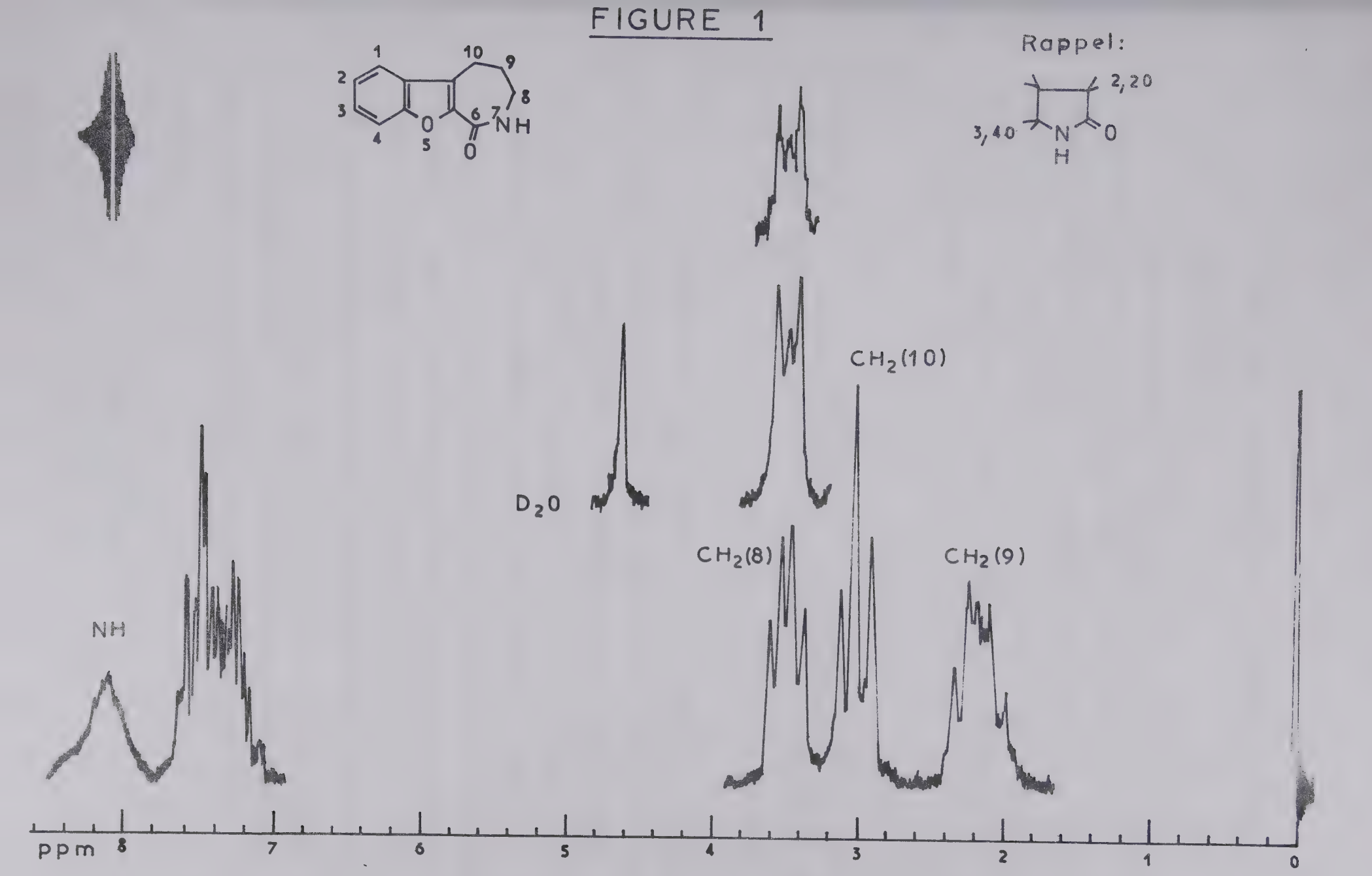


106



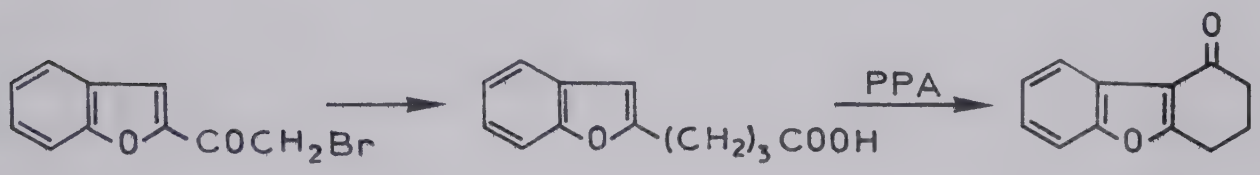
107

FIGURE 1


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
O
NH
O
Rappel:
2,20
3,40
N
H
O
D2O
CH2(10)
CH2(8)
CH2(9)
NH
ppm
8
7
6
5
4
3
2
1
0

2/ Cas de l'oxo-1 tétrahydro-1,2,3,4 dibenzofuranne 108 (tableau XXI).

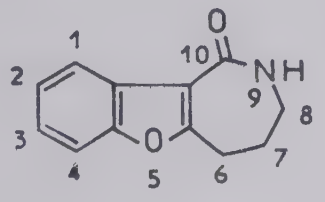
Cette cyclanone a été édifiée selon un enchaînement réactionnel préconisé par CHATTERJEA [93], qui part du bromacétyl-2 benzofuranne dont l'allongement de la chaîne par l'intermédiaire de l'acide malonique permet d'obtenir, après les transformations nécessaires, l'acide ω (benzofuryl-2) butyrique que l'on cyclise par l'acide polyphosphorique [94].



108

La cyclanone 108, opposée à du chlorhydrate d'hydroxylamine, en présence d'acétate de sodium, conduit à l'oxime 109.

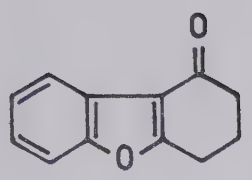
Le réarrangement de BECKMANN de cette oxime a été réalisé par l'acide polyphosphorique à 130° et n'engendre, comme dans le cas précédent, qu'un seul lactame 110 dont le spectre de R.M.N. permet de préciser la structure avec certitude (figure 2). Ainsi le déblindage important du proton aromatique situé en position 1 est dû à la proximité du carbonyle en 10, effet que nous avons maintes fois constaté en série benzofurannique et plus particulièrement dans le cas de la cyclanone 108. Quant au méthylène en 8, il se trouve couplé avec le proton du groupement azoté, couplage qui disparaît par addition d'eau lourde.



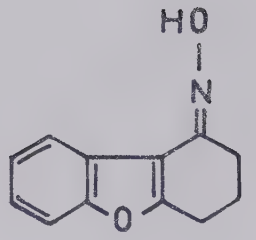
En outre, le signal de ce méthylène apparaît entre 3,30 et 3,60 p.p.m., valeur comparable au déplacement du méthylène analogue de la pyrolidone-2 [92].

L'action de l'hydrure de lithium et d'aluminium sur le lactame 110 a engendré, comme prévu, la *tétrahydro-7,8,9,10 6H-benzofuro [3,2-c] azépine* 111.

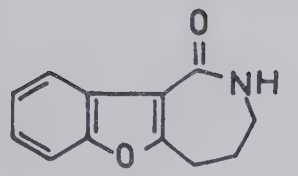
TABLEAU XXI



108



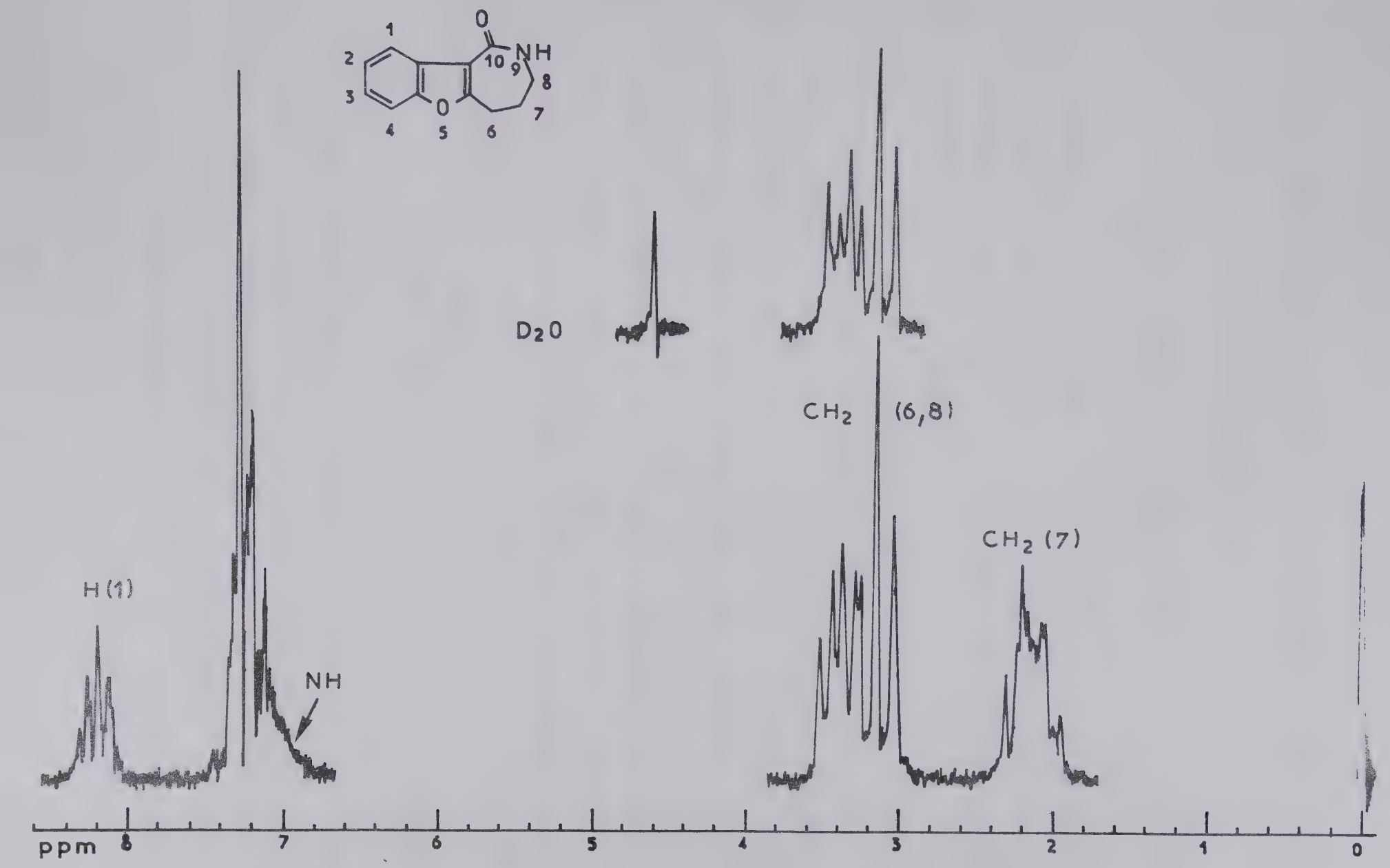
109



110

111

FIGURE 2



B/ BENZOFUROAZEPINES CONSTITUEES PAR ACCOLEMENT DE L'HETEROCYCLE AZOTE A L'HOMOCYCLE DU BENZOFURANNE.

1/ Cas du triméthyl-2,3,5 benzofuranne 112 [81] (tabl. XXII)

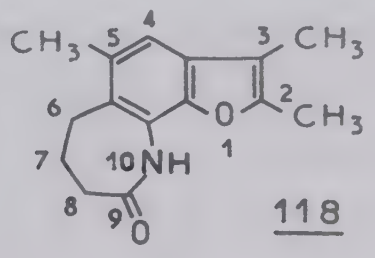
Avec l'anhydride succinique, en présence de chlorure d'aluminium, dans le nitrobenzène, le composé 112 fournit près de 95 % de l'acide cétonique 113 dont la constitution est confirmée par son spectre de R.M.N. et corroborée par la suite des transformations qu'il autorise.

Il n'est guère étonnant que l'attaque électrophile du triméthyl-2,3,5 benzofuranne 112 affecte exclusivement le sommet 6, plutôt que le sommet 4, ainsi que nous l'avions déjà remarqué dans d'autres cas [81]. En effet, si les deux positions possèdent des "réactivités" spécifiques à peu près équivalentes[51], la première s'avère en l'occurence relativement "dégagée" par rapport à la seconde qui subit le double encombrement du méthyle en 5 et surtout du méthyle en 3 situé, quant à lui, dans un voisinage de type péri. Ce sont d'ailleurs des résultats identiques que l'on retrouve lors de l'acétylation et de la benzoylation de ce même composé.

La cétone acide 113 est réduite selon HUANG-MINLON en *acide ω (triméthyl-2,3,5 benzofuryl-6) butyrique* 114. Bien que la cyclodéshydratation de celui-ci en *triméthyl-2,3,5 tétrahydro-6,7,8,9 oxo-9 naphtc [1,2-b] furanne* 115 implique le sommet 7 qui est le moins réactif sur l'homocycle du benzofuranne[51], elle peut être assurée, quoiqu'avec un assez médiocre rendement, par l'acide polyphosphorique entre 110 et 120°. Le composé 115 a pu être réduit par l'hydrure de lithium et d'aluminium en l'alcool correspondant 116.

L'oxime 117 de la cétone 115 est transformée, à 150°,

par l'acide polyphosphorique, avec un rendement assez moyen (53 %), en un lactame 118 que son spectre de R.M.N. permet d'identifier sans conteste (figure 3). On peut noter, dans ce cas, l'inversion de la séquence amidique par rapport à celle de ses homologues décrits auparavant. En effet, le déplacement chimique du méthylène situé en 8 (2,15 à 2,45 p.p.m.) indique le voisinage d'une fonction carbonyle et non celui d'un groupement aminé. Ce déplacement est d'ailleurs comparable à celui du méthylène contigu à la fonction cétone de la pyrolidone-2 (2,20 p.p.m.).



118

Par réduction du lactame 118, on parvient à la *triméthyl-2,3,5 tétrahydro-7,8,9,10 6H-benzofuro [7,6-b] azépine* 119.

Il a été montré, dans notre Service [76, 95], que le chlorhydrate de pyridine est un agent commode de la transposition de BECKMANN d'oximes de cétones aromatiques. C'est pourquoi, nous avons testé cette méthode sur l'acétate 120 de l'oxime 117. Cet essai s'est soldé par la résinification du composé mis en jeu.

En dehors de la transposition, les acétates d'oximes de ces cétones peuvent être soumises au réarrangement de SEMMLER-WOLFF, qui s'effectue dans des conditions moins drastiques que celles requises pour la préparation de lactames. C'est ainsi que l'acétate 120 a pu être aromatisé en *acétamido-9 triméthyl-2,3,5 naphto [1,2-b] furanne* 121 par action de l'acide chlorhydrique dans un mélange d'acide et d'anhydride acétique. Cette synthèse ouvre une voie d'accès commode aux furonaphtylamines qui sont susceptibles de présenter un intérêt en cancérologie chimique.

TABLEAU XXII

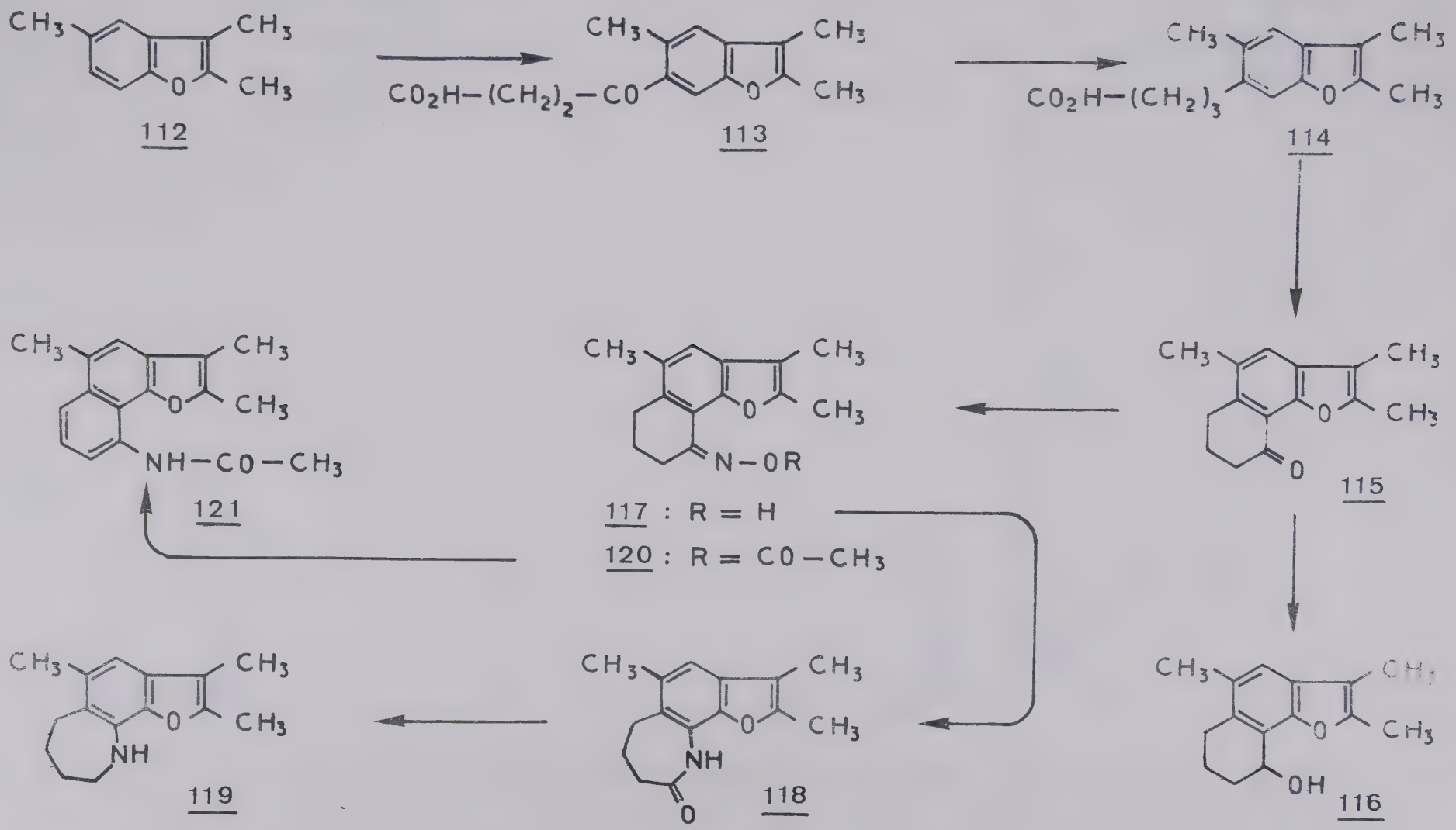
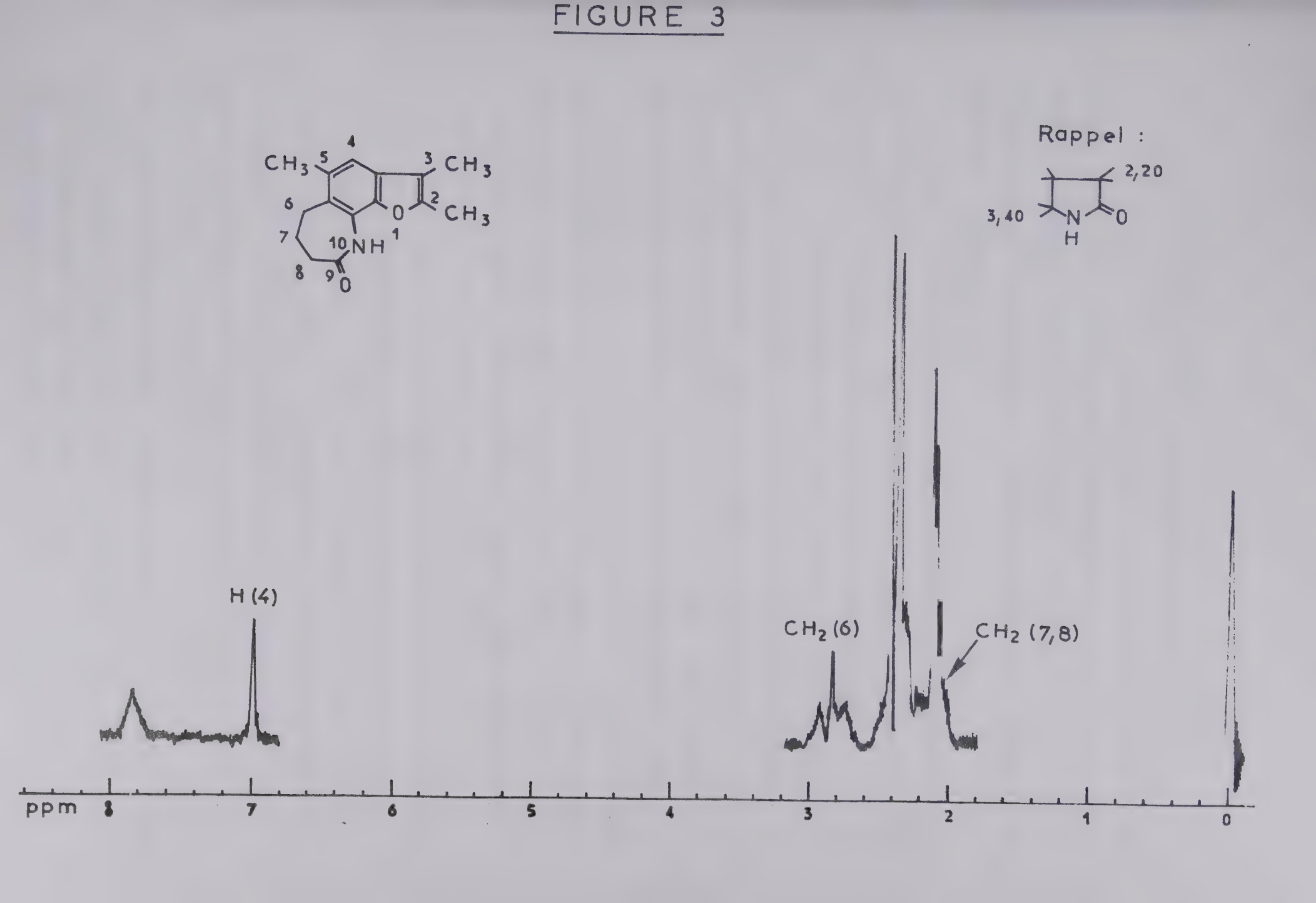


FIGURE 3



2/ Cas du triméthyl-2,3,7 benzofuranne 122 (81).

Sa succinoylation par le chlorure du monoester méthylique de l'acide succinique, en présence de chlorure stannique, dans le benzène, fournit 70 % d'ester cétonique, dont on a pu déterminer par chromatographie en phase vapeur qu'il s'agit d'un mélange (tableau XXIII).

Il en est de même pour l'acide cétonique obtenu directement par action de l'anhydride succinique, avec du chlorure d'aluminium, dans le nitrobenzène, sur le carbure 122.

Par de nombreuses recristallisations fractionnées, dans un mélange d'éther de pétrole et de benzène, complétées d'un triage mécanique, des esters méthyliques synthétisés par la première méthode, nous sommes parvenus à isoler deux composés que leurs spectres de R.M.N. permettent de caractériser comme :

- l'ω *(triméthyl-2,3,7 benzofuroyl-4) propionate de méthyle* 123
- l'ω *(triméthyl-2,3,7 benzofuroyl-5) propionate de méthyle* 124

Ces isomères étant ainsi identifiés, leur dosage par C.P.V. dans le mélange initial révèle qu'ils s'y trouvent dans les proportions de 65% et 35% respectivement.

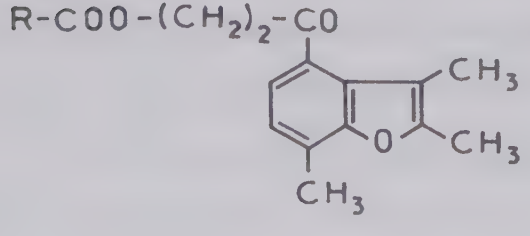
Quant aux deux termes du mélange d'acides cétoniques, issus de la succinoylation directe du benzofuranne 122, ils ne peuvent être séparés ni par recristallisation, ni par chromatographie (tableau XXIII). En conséquence, nous avons estérifié ce mélange par l'éthanol, en présence d'acide chlorhydrique, pour former les esters éthyliques cétoniques 125 et 126. Ceux-ci peuvent être isolés plus facilement que leurs homologues méthylés, par recristallisation dans l'éther de pétrole et le benzène, bien qu'ils migrent en même temps sur une colonne d'alumine. Un dosage en chromatographie en phase vapeur permet de vérifier que les acides cétoniques se sont formés dans des proportions identiques

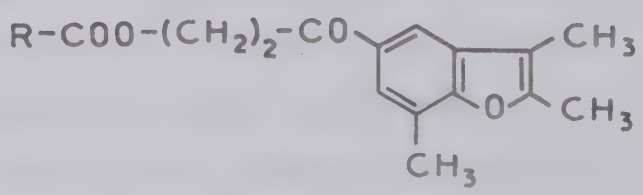
à celles de leurs esters méthyliques obtenus par la première méthode.

Il est nécessaire d'apporter ici quelques précisions concernant l'étude en R.M.N. qui nous a permis de déduire, avec une bonne certitude, la structure de ces esters cétoniques.

Pour les composés 124 et 126, l'existence d'un couplage de 2 Hz "J méta" entre les deux protons de l'homocycle implique que la chaîne carbonylée se situe en 5.

Dans le cas des esters 123 et 125, le couplage de 8 Hz "J ortho" entre les deux protons de l'homocycle ne permet pas de vérifier si cette chaîne se trouve en 4 ou en 6. Cependant, la position exacte peut être reconnue en utilisant comme réactif de déplacement chimique le chélate de lanthanide $(fod)_3$ Eu. Le déplacement des signaux vers les champs faibles - dont on sait qu'il est d'autant plus élevé que les groupes examinés sont plus proches du site de complexation [96] - est particulièrement prononcé ici pour les méthyles en 3, alors qu'il reste faible pour les méthyles en 7. Bien qu'il soit difficile de discerner si la complexation affecte préférentiellement le carbonyle ou le carboxyle, la seule structure compatible avec l'effet observé est celle où l'ester cétonique se trouve en 4.



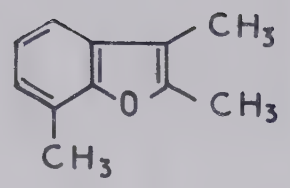


123 R = CH_3 124 R = CH_3

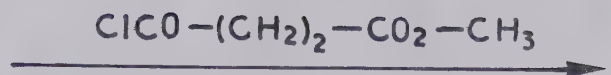
125 R = C_2H_5 126 R = C_2H_5

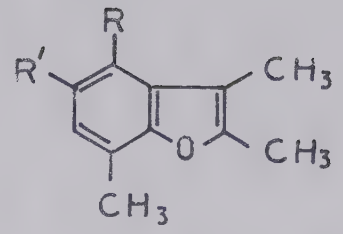
La structure des esters 123 et 125 a d'ailleurs pu

TABLEAU XXIII



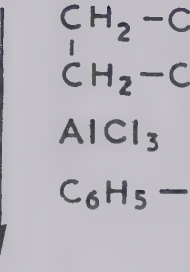
122

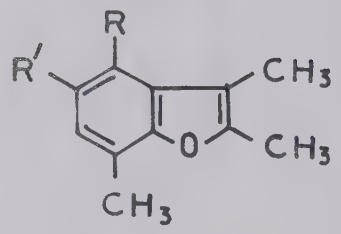




35 % 123 : R = CO−(CH2)2−CO2−CH3 R′ = H

65 % 124 : R = H R′ = CO−(CH2)2−CO2−CH3



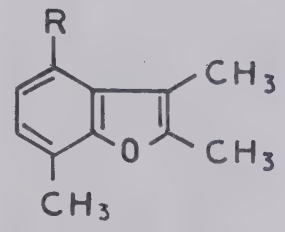


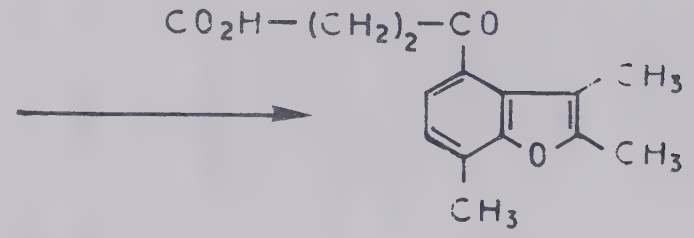
Mélange

R = CO−(CH2)2−CO2H R′ = H

R = H R′ = CO−(CH2)2−CO2H

35 %

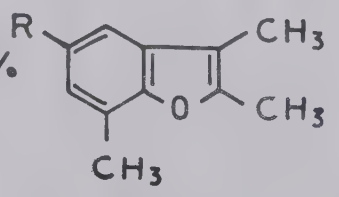


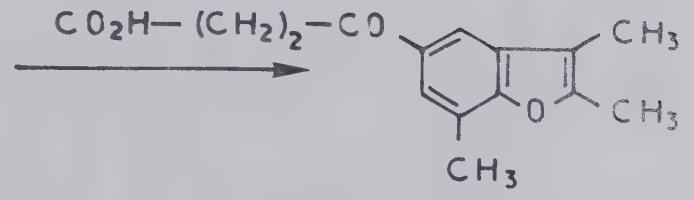


125 : R = CO−(CH2)2−CO2−C2H5

127

65 %





126 : R = CO−(CH2)2−CO2−C2H5

130

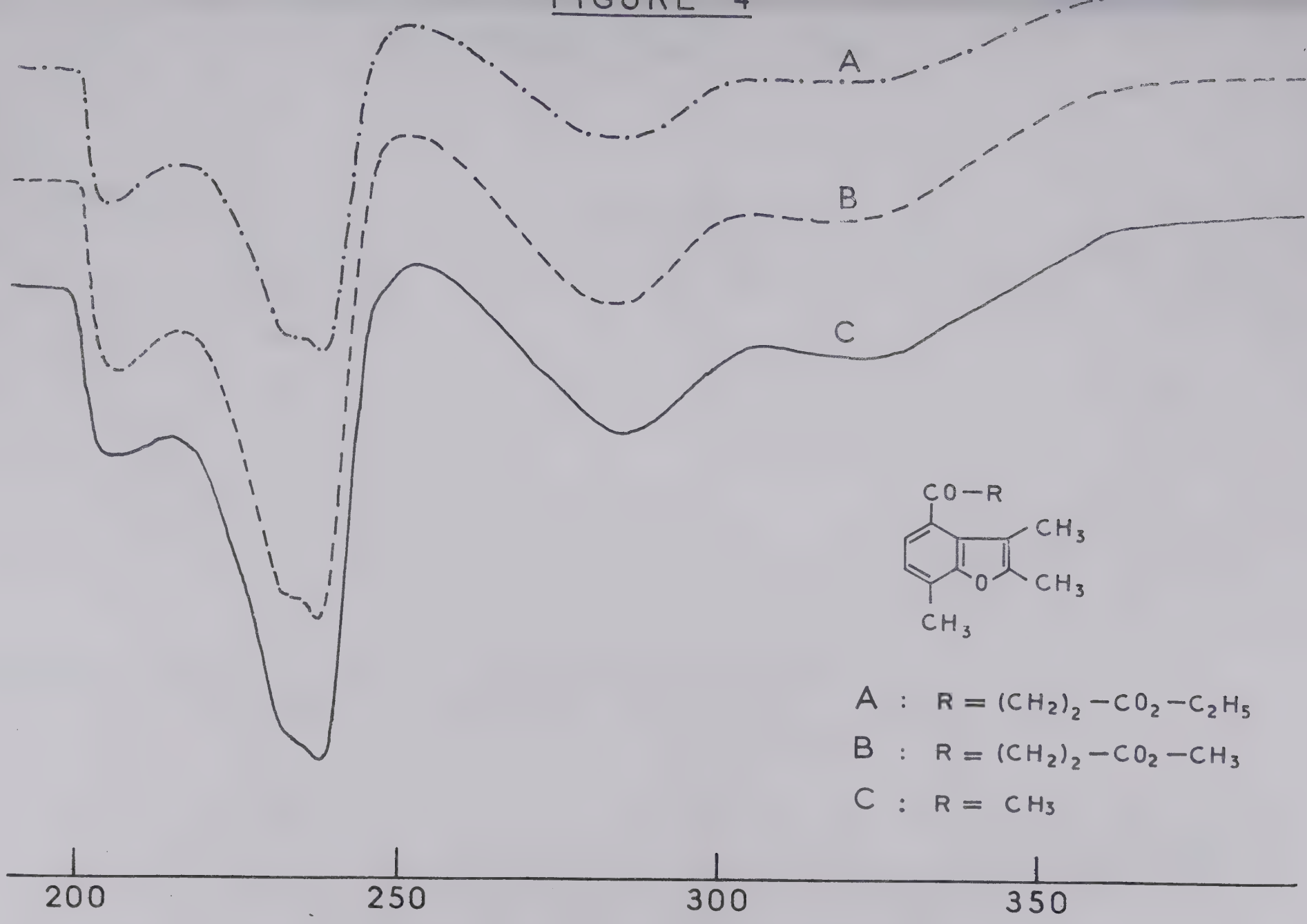
être confirmée par leurs spectres ultra-violet (figure 4). Ceux-ci présentent les mêmes caractéristiques essentielles que celles de l'acétyl-4 triméthyl-2,3,7 benzofuranne.

Alors que l'acétylation affecte les sommets 4 et 6 du benzofuranne 122, on note ici l'élimination du sommet 6 de la compétition. Il faut peut-être considérer, dans ce cas, qu'en plus des modifications de réactivité apportées par les "encombrements stériques", intervient aussi le degré de dureté des réactifs. En effet, les chlorure ou anhydride d'acide employés pour ces synthèses présentent des structures différentes de celles des chlorures d'acides usuels (par exemple le chlorure d'acétyle) qui conduisent, eux, à des substitutions en 4 et 6.

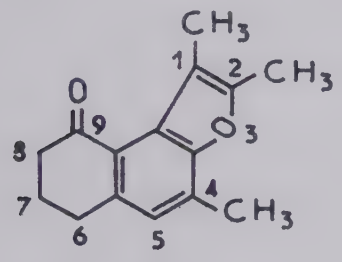
L'*acide ω (triméthyl-2,3,7 benzofuryl-4) propionique* 127, libéré à partir de l'ester 125, donne un produit de réduction 128 qui peut être transformé en la seule furotétralone 129 (tableau XXIV).

La saponification de l'ester 126 conduit à l'acide *ω (triméthyl-2,3,7 benzofuroyl-5) propionique* 130. Par réduction avec l'hydrate d'hydrazine en présence de potasse, on obtient l'*acide ω (triméthyl-2,3,7 benzofuryl-5) butyrique* 131 (tabl. XXIV). Le traitement de ce dernier par l'acide polyphosphorique engendre, comme prévu, les deux cyclanones isomères, l'une angulaire, la *triméthyl-1,2,4 tétrahydro-6,7,8,9 oxo-9 naphto [2,1-b] furanne* 132 et l'autre linéaire, la *triméthyl-2,3,9 tétrahydro-5,6,7,8 oxo-8 naphto [2,3-b] furanne* 133, dont le fractionnement est réalisé par chromatographie sur colonne d'alumine. Ces deux cyclanones peuvent être distinguées par leurs spectres de R.M.N. (figure 5) et l'effet d'anisotropie du groupe carbonyle sur les sites voisins permet de déterminer leurs constitutions.

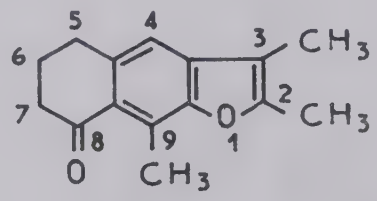
FIGURE 4


A
B
C
CO—R
CH3
CH3
CH3
O
A : R = (CH2)2—CO2—C2H5
B : R = (CH2)2—CO2—CH3
C : R = CH3
200
250
300
350

Pour la cétone 132, c'est le groupe méthyle en 1 qui est déplacé vers les champs faibles, alors que pour la cétone 133, c'est le méthyle en 9. On peut confirmer cette attribution par l'emploi du même chélate de lanthanide que celui que nous avons utilisé pour déterminer les structures des esters cétoniques. Le déplacement des signaux vers les champs faibles est particulièrement prononcé pour le méthyle en 1 du composé 132 et pour le méthyle en 9 du composé 133. Cette même méthode permet d'attribuer leurs différents signaux aux méthylènes.



132

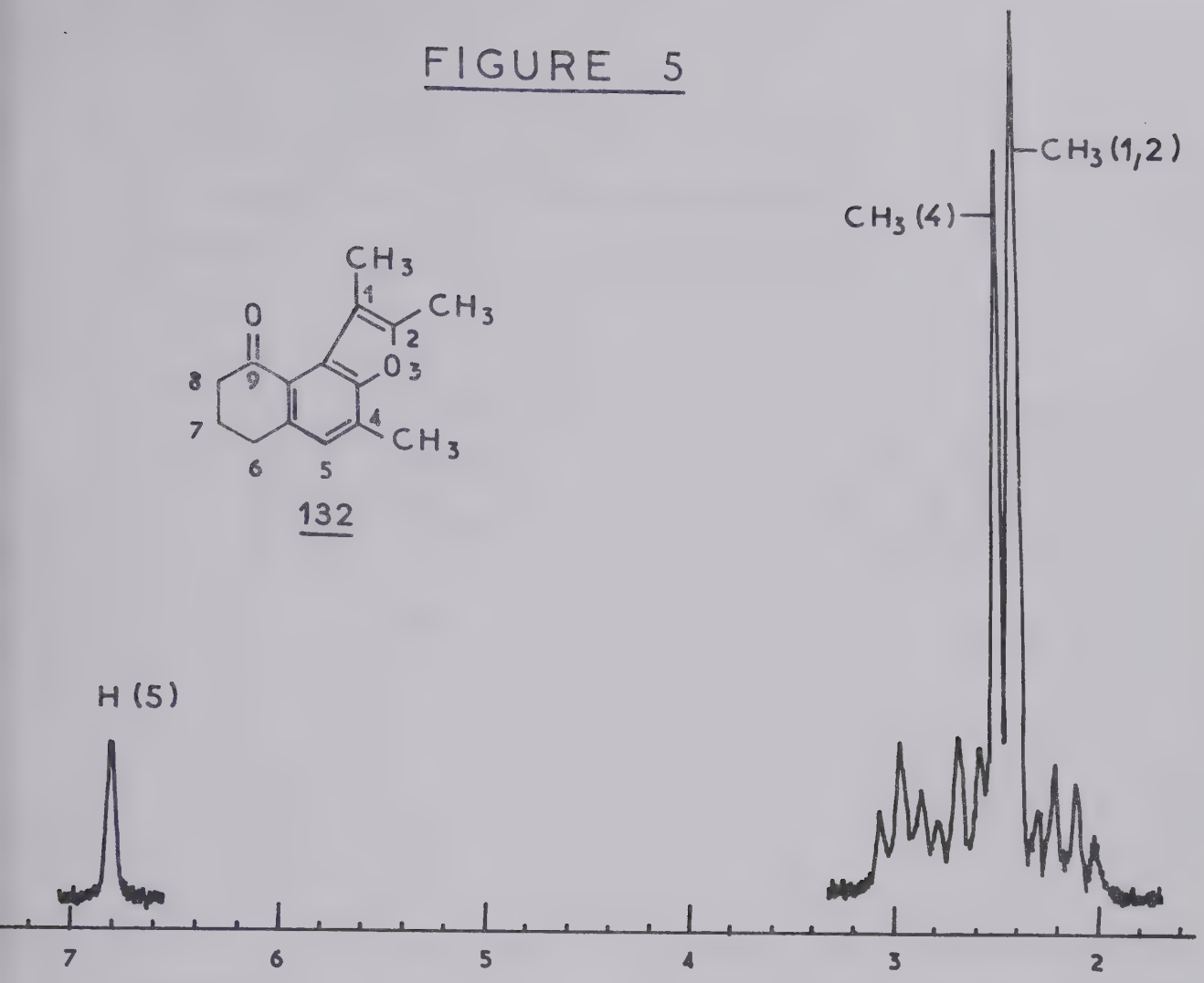


133

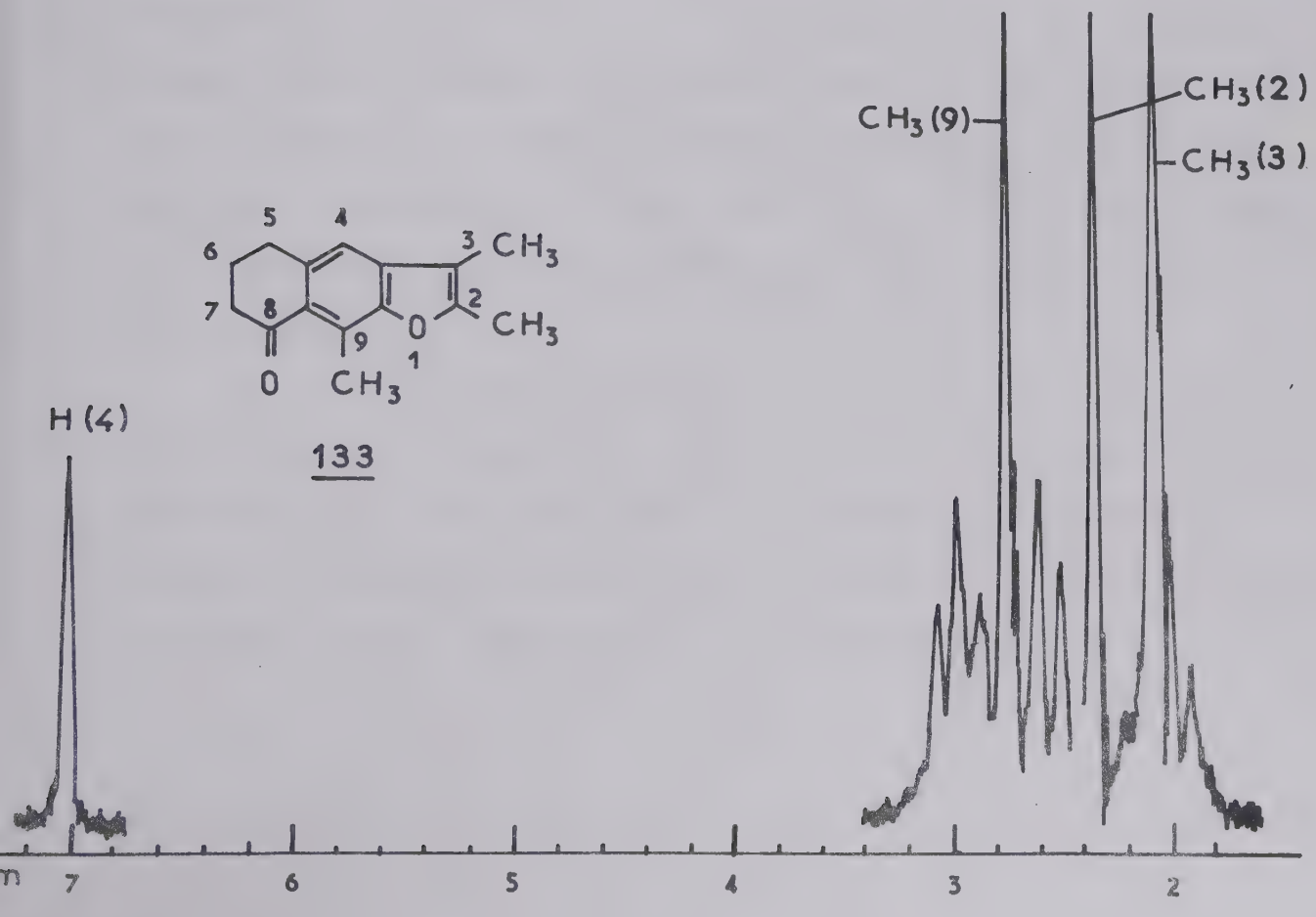
Au terme de ces enchaînements réactionnels et des démonstrations corrélatives, nous ne disposions plus finalement que d'une quantité assez faible de la seule tétralone 129 parmi les trois isomères 129, 132 et 133. C'est ainsi que nous avons dû nous limiter à former l'oxime 134 et à assurer son réarrangement par l'acide polyphosphorique à 125° (tableau XXV). Dans ce cas, il apparaît deux lactames isomères, en quantités inégales, qui peuvent être séparés par chromatographie sur plaque d'alumine. Leurs spectres de R.M.N. (figure 6) permettent de considérer le terme prépondérant comme la *triméthyl-1,2,4 tétrahydro-7,8,9,10 6H-benzofuro [5,4-b] azépinone-7* 135 et l'autre comme la *triméthyl-1,2,4 tétrahydro-7,8,9,10 6H-benzofuro [5,4-c] azépinone-6* 136. C'est par une démonstration identique à celle utilisée précédemment qu'il a été possible de préciser l'enchaînement de la séquence amidique de ces lactames . De plus , une

FIGURE 5

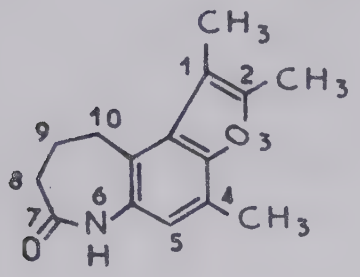
132



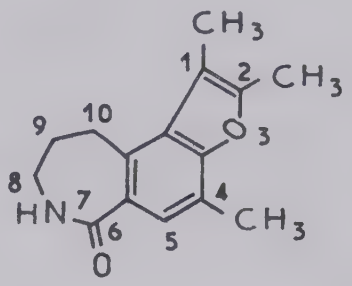
133



confirmation de la structure du composé 136 peut être déduite du déblindage important du proton aromatique situé en 5, déblindage provoqué par le groupement cétonique voisin.



135



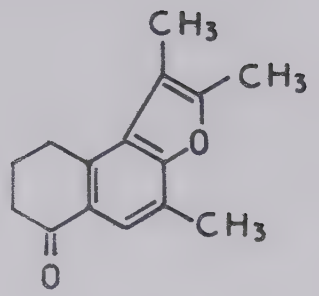
136

-=oOo=-

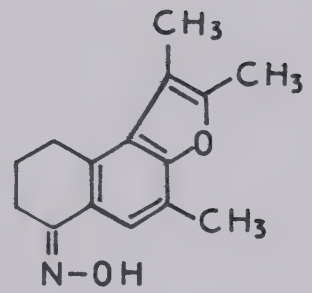
EN CONCLUSION, il apparaît que le réarrangement de BECKMANN d'oximes de cyclanones benzofuranniques est un bon moyen d'accès aux benzofuroazépines. Bien que les rendements de ces transpositions soient en général excellents, cette méthode présente l'inconvénient d'être grevée de la relative difficulté de synthétiser les cétones hétérocycliques qui en sont les précurseurs.

En plus de l'élaboration d'un type original de squelette polycyclique, ce travail a nécessité une importante étude en R.M.N. pour déterminer la structure des différents lactames. Cette étude pourra servir de référence pour identifier des enchaînements amidiques en série benzofurannique.

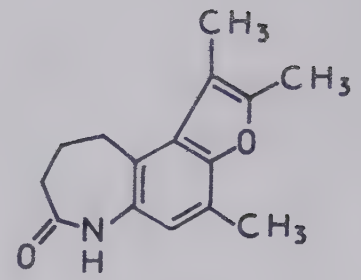
TABLEAU XXV



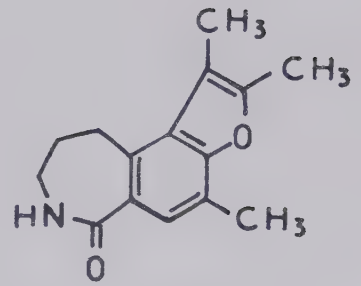
129



134

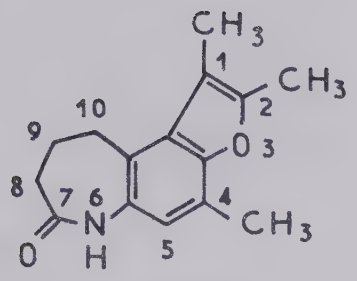


135

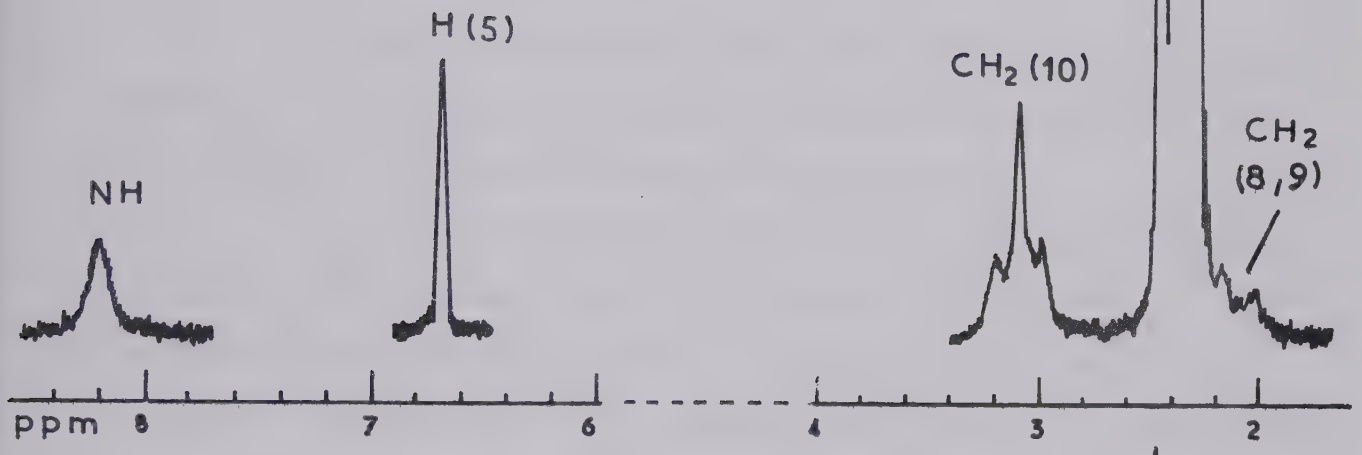


136

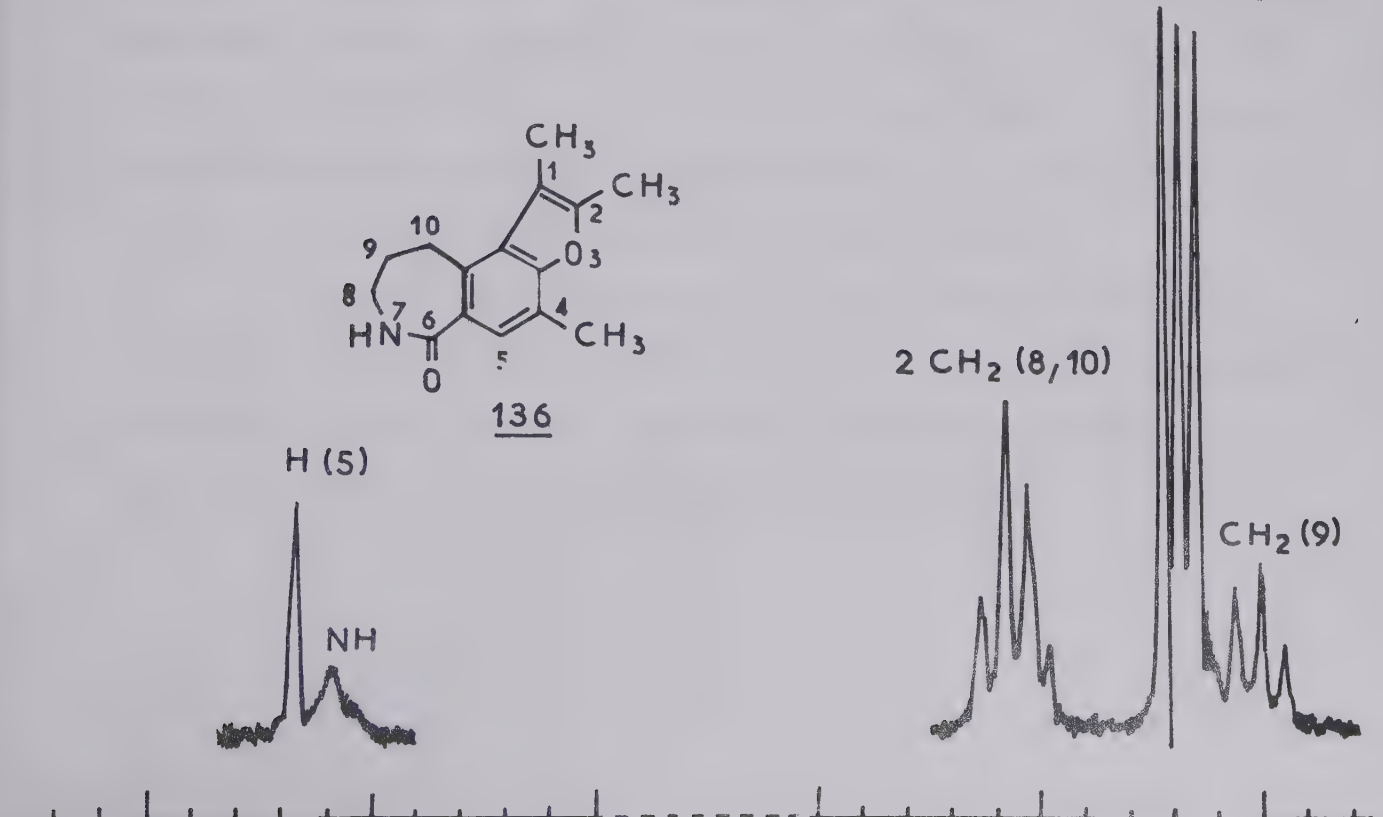
FIGURE 6



135



136



C O N C L U S I O N

Les résultats que nous avons obtenus au cours de ce travail nous ont permis d'ajouter quelques lignes, sinon quelques pages au recueil des hétérocycles azotés.

Tous les buts que nous nous étions fixés au moment d'entreprendre cette étude n'ont pas été atteints avec le même bonheur. Cependant, nous avons réussi à mettre au point des voies de synthèses fort utilisables pour plusieurs types d'hétérocycles mixtes oxygénés et azotés. Au passage, il nous a été possible de compléter les informations concernant le "diagramme moléculaire expérimental" du benzofuranne, diagramme dont l'établissement est une préoccupation de notre Service.

Enfin, la préparation d'une centaine de composés nouveaux - dont certains font l'objet d'une recherche pharmacologique - ouvrira, nous l'espérons, de nouvelles perspectives en vue d'augmenter l'arsenal chimiothérapique.

C H A P I T R E IV

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Nous avons adopté pour décrire la partie expérimentale de notre travail le même ordre de présentation des composés que celui que nous avons utilisé dans la partie théorique. Cependant, afin d'éviter des répétitions trop fréquentes, nous avons groupé sous une même rubrique les dérivés dont les synthèses font intervenir des techniques identiques.

Tous les points de fusion indiqués ont été pris au bloc Maquenne et ne sont pas corrigés, non plus que les points d'ébullition.

Les analyses centésimales ont été effectuées dans le SERVICE CENTRAL DE MICROANALYSE du C.N.R.S.

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectrophotomètre PERKIN-ELMER 225. Les liquides ont été examinés sous deux épaisseurs : à 0,04 mm ou simplement retenus entre

lames d'iodure de caesium. Les solides ont été étudiés soit à l'état cristallisé, entre lames de bromure de potassium, soit en inclusion dans des disques de ce sel, à raison de 600 mg pour 1 mg de produit. Pour ces solides, la région observée s'arrête donc vers 400 cm^{-1}. Les dosages des constituants des mélanges ont été effectués sur des solutions dans le tétrachlorure de carbone ou de sulfure de carbone.

Les spectres de R.M.N. ont été déterminés à 60 Mcs, en utilisant le tétraméthylsilane, comme référence interne. Les déplacements chimiques sont indiqués en p.p.m.

Les spectres ultraviolets ont été enregistrés sur un appareil PERKIN-ELMER 137. Les concentrations des solutions éthanoliques examinées étaient d'environ 10 γ / cm^3.

Les analyses et dosages par chromatographie en phase vapeur ont été effectués sur un appareil PERKIN-ELMER F 20 en utilisant des colonnes type SE 30 (longueur de 1,50 à 3 m).

SYNTHÈSE DES FUROISOQUINOLÉINES ET DE LEURS INTERMÉDIAIRES.

Les Bz-méthoxy diméthyl-2,3 benzofurannes [97] et leurs dérivés formylés 1, 4, 5, 6 et 7 [47] ont été synthétisés selon des techniques mises au point dans notre Service.

Les dérivés nitrovinyliques 8 à 12 sont préparés de la façon suivante :

A une solution constituée avec des quantités proportionnelles à 1 mole de l'aldéhyde convenable et 1,2 mole de nitrométhane dans 50 fois leur poids total d'un mélange, en parties égales, de méthanol et d'éthanol, on ajoute goutte à goutte, en agitant, à une température voisine de 0°, un volume de soude 10 N correspondant à 100 cm^3. On continue d'agiter pendant 90 mn, ajoute 8 l d'eau glacée par mole d'aldéhyde utilisé, filtre pour éliminer la fraction de celui-ci qui n'aurait pas réagi et verse rapidement le filtrat dans un volume d'acide chlorhydrique 3 N correspondant à 1600 cm^3. On filtre le précipité formé, le lave à l'eau jusqu'à neutralité, le sèche et le recristallise pour obtenir les caractéristiques rapportées sur le tableau A.

Bis-(méthoxy-5 diméthyl-2,3 benzofuryl-6)-méthane 13.

A un mélange constitué par 20 g de méthoxy-5 diméthyl-2,3 benzofuranne et 11 g d'une solution aqueuse à 40 % de formol, on injecte lentement, pendant 20 mn, de l'acide chlorhydrique pur, en maintenant la température à 0°. On verse dans 500 cm^3 d'eau glacée et extrait au benzène, autant que possible.

T A B L E A U A

DERIVES NITROVINYLIQUES DES DIMETHYL-2,3 Bz-METHOXY BENZOFURANNES

Aldéhydes de départ	Composés formés	Rdt % (a)	F°	Calc. % (b)			Tr. %		
				C	H	N	C	H	N
1	8	25	171	63,15	5,26	5,66	63,31	5,44	5,60
4	9	50	163	-	-	-	63,19	5,24	5,88
5	10	32	178	-	-	-	63,40	5,34	5,53
6	11	15	180	-	-	-	63,11	5,18	5,69
7	12	38	155	-	-	-	63,30	5,20	5,39

(a) Rendements exprimés pour les produits purs qui recristallisent dans du cyclohexane ou dans un mélange de cyclohexane et de benzène en aiguilles jaunes ou orangées.

(b) Calculé pour $C_{13}H_{13}NO_4$ = 247

Après traitement usuel de la phase organique et recristallisation dans le cyclohexane, on isole des prismes jaunes, F = 158°.

Analyse : $C_{23}H_{24}O_4$ = 364

Calc. % : C 75,82 H 6,59

Tr. : 75,74 6,79

Spectre de R.M.N.($CDCl_3$) : 2 CH_3 en 2,2' : 2,35 ; 2 CH_3 en 3,3' : 2,15 ; 2 H en 4,4' : 6,80 ; 2 OCH_3 en 5,5' : 3,85 ; 2 H en 7,7' : 7,00 ; CH_2 : 4,10.

Réduction des formyl benzofurannes en alcools 14 à 18.

Une solution à 10 % d'aldéhyde dans le tétrahydrofuranne est ajoutée goutte à goutte, sous agitation, à une suspension de la quantité proportionnelle à 0,35 mole d'hydrure de lithium et d'aluminium, dans le même solvant. On chauffe à 50-55°, en poursuivant l'agitation pendant 3 h. On laisse refroidir, détruit l'excès d'hydrure métallique par de l'acétate d'éthyle, décompose le complexe par de l'acide sulfurique 1 N et épuise à l'éther. Le traitement convenable de l'extrait organique fournit les alcools indiqués sur le tableau B.

Il convient de préciser que la réduction des aldéhydes benzofuranniques ne peut être effectuée dans l'éther.

Chloruration des alcools 14 à 18.

A une solution éthérée d'hydroxyméthyl benzofuranne et de pyridine anhydre en proportions équimoléculaires, on ajoute par petites fractions, en agitant, la quantité correspondant à 1,05 mole de chlorure de thionyle, lui-même dissous dans le minimum d'éther. Après 30 mn de réaction à la température

T A B L E A U B

Bz-HYDROXYMETHYL Bz-METHOXY DIMETHYL-2,3 BENZOFURANNES

Aldéhydes de départ	Alcools formés	Rdt % (a)	F°	Tr. % (b)		Phényluréthanes F° (c)	Tr. % (d)		
				C	H		C	H	N
1	14	95	91	69,70	6,69	124	70,41	5,56	4,29
4	15	96	71	69,81	6,74	155	70,15	5,61	4,32
5	16	94	94	69,69	6,79	112	70,19	5,90	4,20
6	17	95	94	70,20	6,89	175	70,32	5,95	4,42
7	18	96	59	69,88	6,67	142	70,02	5,91	4,42

(a) Exprimés en produits purs, recristallisés à basse température en microcristaux ou aiguilles incolores dans un mélange d'éther de pétrole et de benzène.

(b) Calculé % pour $C_{12}H_{14}O_3$ = 206 : C = 69,90 ; H = 6,79.

(c) Après recristallisation dans le cyclohexane (aiguilles incolores).

(d) Calculé % pour $C_{19}H_{19}O_4N$ = 325 : C = 70,21 ; H = 5,89 ; N = 4,31.

ambiante, on verse dans de l'eau glacée et décante la phase organique. Celle-ci est lavée à l'eau puis avec une solution aqueuse à 3 % de carbonate de sodium et séchée sur sulfate de sodium. Après élimination du solvant, on engage immédiatement dans la suite de la synthèse le dérivé chlorométhylé qui est souvent trop fragile pour être conservé, ni même caractérisé à l'état pur. Cependant, il a été possible d'isoler les deux composés suivants :

- 19 : microcristaux incolores (d'un mélange de benzène et d'éther de pétrole), F = 126°, Rdt = 88 %.

Analyse : $C_{12}H_{13}O_2Cl$ = 224,5

Calc. % : C 64,14 H 5,79 Cl 15,81

Tr. : 64,25 5,66 I5,85

- 21 : microcristaux verdâtres (de l'éther de pétrole), F = 87°, Rdt = 93 %.

Analyse : $C_{12}H_{13}O_2Cl$ = 224,5

Tr. % : C 64,40 H 6,01 Cl 15,65

Les dérivés éthoxyméthylés 24 à 27 indiqués sur le tableau C sont préparés comme suit :

On maintient à l'ébullition, au reflux, pendant 4 h, une solution à 5 % dans l'éthanol de quantités équimoléculaires du dérivé chlorométhylé et de cyanure de potassium, préalablement dissous dans le minimum d'eau. On élimine l'éthanol, reprend à l'eau, extrait à l'éther et poursuit comme il convient.

Cyanuration des dérivés chlorométhylés 19 à 23.

A une solution à 10 % du dérivé chlorométhylé dans l'acétone, on ajoute, en agitant, une solution aqueuse diluée

T A B L E A U C

Bz-ETHOXYMETHYL Bz-METHOXY DIMETHYL-2,3 BENZOFURANNES.

Dérivés chlorométhylés	Dérivés éthoxyméthylés	Rdt % (a)	Eb° (mm)	F° ou $n_D^{25°}$	Tr. % (b)	
					C	H
19	24	69	179 (12)	78,5	71,64	7,82
20	25	16	172 (15)	1,5446	71,93	7,51
22	26	65	176 (10)	1,5445	71,82	7,54
23	27	29	170 (12)	41,5	70,90	7,46

(a) Calculés pour les produits purs : liquides incolores (25 et 26) ou prismes incolores (24 et 27) après recristallisation dans de l'éther de pétrole ou du pentane à basse température.

(b) Calculé % pour $C_{14}H_{18}O_3$ = 234 : C = 71,79 ; H = 7,69.

de cyanure de potassium en quantité proportionnelle à 2 moles. On poursuit l'agitation, en chauffant à 35°, pendant 1 h. On évapore l'acétone sous pression réduite, extrait au benzène et traite selon l'usage pour avoir les nitriles rapportés sur le tableau D.

Les acides benzofurylacétiques 33 à 37 sont formés en maintenant les nitriles 28 à 32 dans 10 fois leur poids d'une solution hydro-alcoolique à 35 % de potasse, à l'ébullition, pendant 7 h. Après dilution à l'eau, on acidifie par de l'acide chlorhydrique et recristallise comme il est précisé sur le tableau E.

Réduction des nitriles 28 à 32.

A une solution à 5 % du nitrile dans l'éthanol, on ajoute en refroidissant 10 équivalents de soude 2 N. On y verse ensuite, par petites portions, en agitant vigoureusement et en évitant que la température ne dépasse 78°, 322 g d'alliage de Raney par mole de nitrile traité. On poursuit l'agitation pendant 1 h, filtre le nickel, distille la majeure partie de l'éthanol sous pression réduite et reprend le résidu à l'éther. Le traitement approprié de l'extrait conduit aux amines décrites sur le tableau F .

Le β-(méthoxy-5 diméthyl-2,3 benzofuryl-6) éthylamine 38 a été également préparée de la façon suivante :

On ajoute, par petites fractions, une solution de 6,4 g de dérivé nitrovinylique 8 dans 250 cm^3 de tétrahydrofuranne à une suspension de 2,9 g d'hydrure de lithium et

T A B L E A U D

(Bz-METHOXY DIMETHYL-2,3 BENZOFURYL)-ACETONITRILES.

Dérivés chlorométhylés	Nitriles formés	Rdt % (a)	Eb° (mm)	F°	Tr. % (b)		
					C	H	N
19	28	56	200 (15)	132	72,68	6,02	6,65
20	29	43	203 - 208 (12)	88	72,49	6,11	6,36
21	30	38	190 - 195 (15)	97	72,35	6,28	6,66
22	31	20	202 - 205 (12)	98	72,48	6,27	6,30
23	32	46	203 - 208 (16)	75	72,65	6,10	6,36

(a) En produits purs qui constituent des aiguilles incolores ou crème après recristallisation dans l'acétone diluée, dans l'éther de pétrole ou dans un mélange d'éther de pétrole et de cyclohexane.

(b) Calculé % pour $C_{13}H_{13}O_2N$ = 215 : C = 72,55 ; H = 6,04 ; N = 6,51

T A B L E A U E

ACIDES (Bz-METHOXY DIMETHYL-2,3 BENZOFURYL)-ACETIQUES.

Nitriles de départ	Acides formés	Rdt % (a)	F°	Tr. % (b)	
				C	H
28	33	59	154	66,42	5,87
29	34	88	144	66,63	6,15
30	35	85	178	66,49	6,08
31	36	80	175	66,81	6,14
32	37	88	138	66,95	6,23

(a) En produits purs, sous forme d'aiguilles incolores obtenues par recristallisation dans un mélange, en parties égales, de cyclohexane ou d'éther de pétrole et de benzène.

(b) Calculé % pour $C_{13}H_{14}O_4$ = 234 : C = 66,72 ; H = 6,03.

T A B L E A U F

Bz-β AMINOETHYL Bz-METHOXY DIMETHYL-2,3 BENZOFURANNES.

Amines formées	Rdt % (a)	Eb° (mm)	n_D (t°)	Chlorhydrates (b)					Picrates (c)			
				F° (d)	Tr. % (e)				F° (d)	Tr. % (f)		
					C	H	N	Cl		C	H	N
38	66	181 (12)	1,5675 (23)	158	60,83	7,20	5,35	13,95	248	50,74	4,42	12,69
39	62	197 (17)	1,5608 (21)	226	60,93	7,32	5,31	14,01	240	50,67	4,25	12,34
40	71	206 (17)		235	60,87	7,07	5,40	14,03	212	50,58	4,37	12,70
41	80	210 (22)	1,5614 (24)						204	50,73	4,67	12,46
42	90	184 (11)	1,5570 (23)	175	60,89	7,13	5,34	13,85	194	50,73	4,47	12,39

(a) Rendements en produits fraîchement distillés et rectifiés (liquides ambrés, avant hydratation).

(b) Microcristaux incolores formés par injection d'acide chlorhydrique sec dans une solution éthérée de l'amine

(c) Recristallisent de l'éthanol en microcristaux jaunes ou orangés.

(d) Points de fusion instantanés, déterminés par projection sur le bloc.

(e) Calculé % pour $C_{13}H_{18}O_2NCl$ = 255,5 : C = 61,11 ; H = 7,10 ; Cl = 5,48 ; N = 13,87.

(f) Calculé % pour $C_{19}H_{20}O_9N_4$ = 448 : C = 50,94 ; H = 4,50 ; N = 12,51.

d'aluminium dans 100 cm^3 du même solvant. On chauffe ensuite au reflux, avec agitation, pendant 7 h, puis on laisse refroidir et détruit l'excès d'hydrure par l'acétate d'éthyle. On traite par une solution aqueuse de soude à 10 % et filtre l'alumine formée. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est épuisée plusieurs fois à l'éther. Après le traitement habituel, on distille à Eb_{10} = 182-185°, puis rectifie à Eb_{10} = 184° pour recueillir 1,1 g (19 %) d'amine 38 pure.

Les acétamides 43 à 47 sont obtenus, selon la technique usuelle, en traitant les amines correspondantes par un mélange d'acide et d'anhydride acétiques, à l'ébullition, pendant 30 mn. Les benzamides 48 à 50 sont formés par action du chlorure de benzoyle sur les amines voulues, en milieu pyridinique. Leurs constantes sont données sur le tableau G.

Les caractéristiques principales des spectres de R.M.N. de ces derniers composés sont indiquées sur les tableaux H et I.

Méthoxy-4 triméthyl-2,3,6 dihydro-8,9 furo [2,3-f] isoquinoléine 51.

Une solution dans 34 cm^3 de toluène de 1,8 g de l'acétamide 44 est surchargée en une seule fois, par 10 g d'oxychlorure de phosphore, puis chauffée à l'ébullition pendant 2 h. On laisse refroidir et verse dans de l'acide chlorhydrique 2 N. La solution aqueuse obtenue est décantée puis lavée au benzène et l'isoquinoléine en est libérée par addition d'une solution concentrée de carbonate de sodium. On filtre le précipité formé,

T A B L E A U G

Bz-β AMIDOETHYL Bz-METHOXY DIMETHYL-2,3 BENZOFURANNES.

Amines de départ	Acétamides (a)					Benzamides (a)				
	Composés	F°	Tr. % (b)			Composés	F°	Tr. % (c)		
			C	H	N			C	H	N
38	43	118	69,06	7,35	5,20	48	126	74,27	6,61	4,48
39	44	147	69,05	7,58	5,55	49	150	74,46	6,68	4,45
40	45	150	69,28	7,40	5,35					
41	46	150	68,89	7,43	5,21	50	145	74,40	6,56	4,55
42	47	114	69,00	7,21	5,59					

(a) Formés avec des rendements quantitatifs, aux pertes expérimentales près. Les acétamides recristallisent du cyclohexane en aiguilles incolores ou beiges. Les benzamides constituent des microcristaux incolores dans un mélange de benzène et de cyclohexane.

(b) Calculé % pour $C_{15}H_9O_3N$ = 261 : C = 69,02 ; H = 7,34 ; N = 5,37.

(c) Calculé % pour $C_{20}H_{21}O_3N$ = 323 : C = 74,30 ; H = 6,50 ; N = 4,33.

TABLEAU H

SPECTRES DE R.M.N. des Bz-β amidoéthyl Bz-méthoxy diméthyl-2,3 benzofurannes.

N°	Solvant	CH_3		$COCH_3$	CH_2		OCH_3	NH(a)	H		Couplage
		2	3		α	β			Pos.	δ	
43	CD_3-CO-CD_3	2,33	2,12	1,88	3,40(m)	2,85(m)	3,90	7,15	4 7	7,00 7,20	
44	CD_3-CO-CD_3	2,25et	2,32	1,85	3,40(m)	2,95(m)	3,88	7,15	5 6	6,62 6,95	$J_{5,6}$ = 8 Hz
45	$CDCl_3$	2,35	2,12	1,90	3,45(m)	2,90(m)	3,97	5,85	4 7	7,17 6,95	
46	CD_3-CO-CD_3	2,35		1,88	3,40(m)	3,00(m)	3,95	7,25	5 6	6,92 6,77	$J_{5,6}$ = 8 Hz
47	$CDCl_3$	2,35	2,10	1,90	3,45(m)	2,90(m)	4,20	6,20	4 et 5	7,00(s)	

(a) massif large

T A B L E A U I

SPECTRES DE R.M.N. des Bz-β benzamidoéthyl Bz-méthoxy diméthyl-2,3 benzofurannes.

N°	Solvant	CH_3		CH_2		OCH_3	NH	H		Couplage
		2	3	α	β			Position	δ	
48	$CDCl_3$	2,45	2,25	3,80(t)	3,15(t)	4,00	6,70	4 7 2',6' 3',4',5'	6,95 7,30 7,70 à 7,90 7,40 à 7,60	
49	$CDCl_3$	2,15		3,80(t)	3,20(t)	3,95	6,50	5 6 2',6' 3',4',5'	6,50 6,95 7,60 à 7,80 7,30 à 7,50	$J_{5,6}$ = 9 Hz
50	$CDCl_3$	2,35et 2,40		3,50 à 3,80(m)	3,00 à 3,30(m)	3,95	6,40	5 6 2',6' 3',4',5'	6,85 6,65 7,50 à 7,80 7,20 à 7,50	$J_{5,6}$ = 8 Hz

le lave à l'eau, le sèche et le recristallise dans l'éther de pétrole pour avoir 1,3 g (80 %) de microcristaux jaune paille, F = 118° (par projection).

Analyse : $C_{15}H_{17}O_2N$ = 243

Calc. % :	C 74,09	H 6,99	N 5,76
Tr. :	74,26	7,05	6,04

Spectre de R.M.N. ($CDCl_3$) : 3 CH_3 en 2,3,6 : massif de 2,10 à 2,40 ; OCH_3 en 4 : 3,85 ; H en 5 : 6,65 ; CH_2 en 8 : triplet entre 3,40 et 3,80 ; CH_2 en 9 : massif entre 2,50 et 2,90.

Picrate : microcristaux jaune d'or (de l'éthanol), F = 255°.

Analyse : $C_{21}H_{20}N_4O_9$ = 472

Calc. % :	C 53,38	H 4,23	N 11,86
Tr. :	53,24	4,19	12,09

Diméthyl méthoxy phényl dihydro furoisoquinoléines 52 à 54.

On ajoute 0,1 mole d'oxychlorure de phosphore fraîchement distillé à une solution de 0,01 mole de benzamide dans 30 cm^3 de xylène. On chauffe à l'ébullition, au reflux, pendant 5 h, laisse refroidir et verse dans l'eau en agitant vigoureusement. La phase aqueuse est décantée, épuisée au benzène et traitée par une solution de soude à 20 %. Le précipité formé est séparé puis dissous dans du chloroforme. La solution ainsi formée est lavée à l'eau jusqu'à neutralité et séchée sur sulfate de sodium. On élimine enfin le solvant pour séparer :

- 52 : microcristaux crème (d'un mélange de cyclohexane et d'éther de pétrole), F = 166°, Rdt = 64 %.

Analyse : $C_{20}H_{19}O_2N$ = 305

Calc. % :	C 78,65	H 6,27	N 4,58
Tr. :	78,60	6,27	4,72

Spectre de R.M.N. ($CDCl_3$) : 2 CH_3 en 2 et 3 : 2,20 ; H en 4 : 7,15 ; OCH_3 en 5 : 4,05 ; CH_2 en 6 : 2,95 (triplet) ; CH_2 en 7 : 3,95 (triplet) ; massif aromatique entre 7,50 et 7,90.

Picrate : microcristaux jaune orangé (de l'éthanol), F = 245° (par projection)

Analyse : $C_{26}H_{22}O_9N_4$ = 534

Calc. % :	C 58,42	H 4,12	N 10,48
Tr. :	58,25	4,29	10,18

- 53 : aiguilles jaune pâle (d'un mélange de pentane et d'éther de pétrole), F = 126° (instantané), Rdt = 64 %.

Analyse : $C_{20}H_{19}O_2N$ = 305

Tr. % :	C 78,50	H 6,27	N 4,51

Spectre de R.M.N. ($CDCl_3$) : 2 CH_3 en 2 et 3 : 2,45 et 2,55 ; OCH_3 en 4 : 3,85 ; H en 5 : 6,60 ; CH_2 en 8 : massif centré à 4,00 ; CH_2 en 9 : massif centré à 3,05 ; massif aromatique entre 7,50 et 7,90.

Picrate : microcristaux jaune orangé (de l'éthanol), F = 243° (par projection).

Analyse : $C_{26}H_{22}O_9N_4$ = 534

Tr. % :	C 58,47	H 4,16	N 10,51

- 54 : microcristaux jaune pâle (d'un mélange de pentane et d'éther de pétrole), F = 116° , Rdt = 73 %.

Analyse : $C_{20}H_{19}O_2N$ = 305

Tr. % :	C 78,73	H 6,29	N 4,50

Spectre de R.M.N. ($CDCl_3$) : 2 CH_3 en 1 et 2 : 2,35 et 2,40 ; OCH_3 en 4 : 3,85 ; H en 5 : 6,65 ; CH_2 en 8 : massif de 3,70 à 4,00 ; CH_2 en 9 : massif de 2,90 à 3,20 ; massif aromatique de 7,20 à 7,80.

Picrate : microcristaux jaune orangé (de l'éthanol), F = 240° (par projection).

Analyse : $C_{26}H_{22}O_9N_4$ = 534

Tr. % : C 58,27 H 4,09 N 10,28

Furoisoquinoléines 55 à 57.

La déshydrogénation des composés 52 à 54 est effectuée en les chauffant avec la moitié de leur poids de charbon palladié à 10 %, en suspension dans 5 volumes de décaline, à l'ébullition, pendant 2 h. Après refroidissement et dilution au benzène, on élimine le charbon palladié par filtration, ajoute de l'éther de pétrole jusqu'à la limite du trouble puis assure la cristallisation en maintenant la solution à -15° pendant le temps nécessaire. On isole ainsi :

- 55 : aiguilles brillantes jaune clair (du cyclohexane), F = 175° (par projection), Rdt = 85 %.

Analyse : $C_{20}H_{17}O_2N$ = 303

Calc. % : C 79,20 H 5,61 N 4,62

Tr. : 79,39 5,67 4,55

Spectre de R.M.N. ($CDCl_3$) : 2 CH_3 en 2 et 3 : 2,10 ; H en 4 : 6,90 ; OCH_3 en 5 : 4,00 ; H en 6 : 8,05 ; H en 7 : 8,55 ; massif aromatique de 7,20 à 7,80 ; couplage $J_{6,7}$ = 6 Hz.

- 56 : microcristaux beiges (d'un mélange de cyclohexane et d'éther de pétrole), F = 134° (instantané), Rdt = 54 %.

Analyse : $C_{20}H_{17}O_2N$ = 303

Tr. % : C 79,00 H 5,72 N 4,50

Spectre de R.M.N. ($CDCl_3$) : CH_3 en 2 : 2,45 ; CH_3 en 3 : 2,30 ; OCH_3 en 4 : 3,85 ; H en 5 : 7,00 ; H en 8 : 8,50 ; H en 9 : 7,85;

massif aromatique entre 7,30 et 7,80 ; couplage $J_{8,9}$ = 6 Hz.

- 57 : microcristaux beiges (du cyclohexane), F = 171° (par projection), Rdt = 50 %.

Analyse : $C_{20}H_{17}O_2N$ = 303

Tr. % : C 79,03 H 5,70 N 4,52

Spectre de R.M.N. ($CDCl_3$) : 2 CH_3 en 1 et 2 : 2,45 ; OCH_3 en 4 : 3,90 ; H en 5 : 7,20 ; H en 8 : 8,55 ; H en 9 : 8,00 ; massif aromatique de 7,30 à 7,80 ; couplage $J_{8,9}$ = 6 Hz.

B

FORMATION DES DÉRIVÉS ACYLÉS DES PHÉNYL BENZOFURANNES ET SYNTHÈSE DES FUROPHÉNANTHRIDINES.

Préparation des aryloxy-3 butanones-2.

Ces éthers butanoniques ont été préparés en chauffant au reflux, pendant 24 h, des quantités stoechiométriques du phénol approprié et de chloro-3 butanone-2 en présence de carbonate de potassium pulvérisé, dans un volume d'acétone anhydre correspondant à environ dix fois le poids de phénol à traiter. Après refroidissement, on élimine la partie insoluble par filtration, concentre le filtrat pour éliminer la majeure partie de l'acétone et verse dans une grande quantité d'eau. L'éther butanonique est extrait au benzène, la solution benzénique est lavée avec une solution de soude à 10 %, puis à l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage sur sulfate de sodium, le benzène est éliminé et le résidu est distillé sous pression réduite. On a ainsi formé :

- 74 : liquide incolore, $Eb_{17} = 208°$; $n_D^{21°} = 1,5828$;
  Rdt = 88 %.
  Analyse : $C_{16}H_{16}O_2 = 240$
  Calc. % : C 80,00 H 6,66
  Tr. : 80,30 6,72
- 78 : liquide incolore, $Eb_{11} = 195°$; $n_D^{24,5°} = 1,5852$;
  Rdt = 86 % .
  Analyse : $C_{16}H_{16}O_2 = 240$
  Tr. % : C 80,05 H 6,75

- 89 : liquide incolore, Eb_{11} = 178° ; $n_D^{24,5°}$ = 1,5742 ; Rdt = 78 % .

Analyse : $C_{16}H_{16}O_2$ = 240

Tr. % : C 80,08 H 6,96

- 97 : microcristaux incolores (d'un mélange de benzène et de cyclohexane), F = 104°; Rdt = 76 %.

Analyse : $C_{20}H_{22}O_4$ = 326

Calc. % : C 73,68 H 6,80

Tr. : 74,01 6,75

Les phényl-2 et phényl-3 benzofurannes 58 et 66 ont été obtenus selon la technique décrite par DAVIES et MIDDLETON[73].

Les autres aryl benzofurannes ont été formés par cyclodéshydratation des aryloxy butanones correspondantes de la façon suivante :

On maintient 15 mn au bain-marie bouillant un mélange constitué d'une partie en poids d'aryloxy-3 butanone-2 et de deux parties d'oxychlorure de phosphore. On laisse refroidir, puis verse dans l'eau avec précaution, extrait au benzène et traite la couche organique selon l'usage. On obtient ainsi :

- le mélange des diméthyl-2,3 phényl-4 benzofuranne 73 et diméthyl-2,3 phényl-6 benzofuranne 75, issu de la (phényl-3' phénoxy)-3 butanone-2 74 a été fractionné de la façon suivante :

Après trois recristallisations successives, dans l'éther de pétrole de 202 g de ce mélange (Eb_{16} = 200°), on sépare 35 g de benzofuranne 75, le moins soluble, qui constitue des paillettes incolores, F = 65,5°.

Analyse : $C_{16}H_{14}O$ = 222

Calc. % : C 86,48 H 6,30

Tr. : 86,20 6,18

Le solvant est éliminé des eaux-mères des cristallisations précédentes et le résidu donne, par distillation, deux fractions à Eb_{15} = 195-198° (87 g) et à Eb_{15} = 201-205° (65 g). La première d'entre elles est recristallisée dans l'éther de pétrole pour avoir 36,5 g du benzofuranne 73 sous forme de prismes incolores, F = 75°.

Analyse : $C_{16}H_{14}O$ = 222

Tr. % : C 86,44 H 6,14

La seconde fraction abandonne par cristallisation dans l'éther de pétrole une nouvelle partie (13 g) du benzofuranne 75.

Les eaux-mères de ces dernières recristallisations sont traitées de nouveau comme celles des premières recristallisations, ce qui permet d'isoler encore, à l'état pur, 9 g du benzofuranne 73 et 20 g du benzofuranne 75.

Les rendements globaux en produits isolés sont ainsi de 20 % pour le composé 73 et de 30 % pour son isomère 75, alors que le dosage en spectrophotométrie infrarouge du mélange initial (202 g) indique qu'il contient environ 45 et 55 % respectivement, de ces deux produits.

- 77 : Eb_{10} = 187-191°, aiguilles incolores (de l'éther de pétrole), F = 70,5° ; Rdt = 94 %.

Analyse : $C_{16}H_{14}O$ = 222

Tr. % : C 86,26 H 6,22

- 88 : Eb_{10} = 190-195°, prismes incolores (de l'éther de pétrole), F = 74° ; Rdt = 95,5 %.

Analyse : $C_{16}H_{14}O$ = 222

Tr. % : C 86,02 H 6,45

T A B L E A U J

SPECTRES DE R.M.N. des arylbenzofurannes.

Composés	Solvant	CH_3		H	
		Positions	δ	Positions	δ
58	$CDCl_3$			3 2';6' massif (7H)	6,90 7,60 à 7,90 7,10 à 7,60
66	$CDCl_3$			2 massif (9H)	7,60 7,60 à 7,90
73	$CDCl_3$	2 3	2,30 1,70	massif (8H)	6,90 à 7,50
75	$CDCl_3$	2 3	2,30 2,10	massif (8H)	7,20 à 7,70
77	$CDCl_3$	2 3	2,30 2,05	massif (8H)	7,20 à 7,70
88	$CDCl_3$	2 3	2,25 2,05	2';5' massif (6H)	7,80 à 8,00 7,10 à 7,60
96	$CDCl_3$	2 et 2' 3 et 3'	2,40 2,20	massif (6H)	7,40 à 7,60

- 96 : séparé par cristallisation directe, dans le cyclohexane du produit brut de traitement, sous forme de microcristaux crème , F = 158° ; Rdt = 79 %.

Analyse : $C_{20}H_{18}O_2$ = 290

Calc. % : C 82,83 H 6,26

Tr. : 82,60 6,37

Acylation du phényl-2 benzofuranne 58.

1/ Acétylation.

On opère en ajoutant, par petites fractions, 30 g de chlorure stannique, à une solution de 160 cm^3 de benzène, maintenue à 10°, contenant 20 g du benzofuranne 58 et 9 g de chlorure d'acétyle. Après deux heures d'agitation à cette température, on détruit le complexe avec de l'acide chlorhydrique dilué et poursuit selon l'usage. On obtient ainsi 22,2 g (91 %) d'un mélange des cétones 59 et 60 que l'on peut détecter par chromatographie sur couche mince (Kieselgel Merck; élution avec un mélange en parties égales de cyclohexane et de chloroforme). Le dosage en spectrophotométrie infrarouge indique qu'il contient environ 75 % de la première (Rf = 0,60) et 25 % de la seconde (Rf = 0,50). Leur séparation quantitative est effectuée par chromatographie sur colonne d'alumine, selon ANGELONI et TRAMONTINI (75).

2/ Benzoylation.

On procède de la même façon que précédemment avec 30 g du composé 58, 23,7 g de chlorure de benzoyle et 44 g de chlorure stannique dans 300 cm^3 de benzène, à température ambiante. On sépare par distillation 3 g du produit de départ et 33 g (72 %) de la cétone 63 ($Eb_{0,2}$ = 195°) qui se présente sous forme de microcristaux incolores, F = 100°, dans le cyclohexane.

Analyse : $C_{21}H_{14}O_2$ = 298

Calc. % : C 84,56 H 4,69

Tr. : 84,59 4,78

Acylation du phényl-3 benzofuranne 66

1/ Acétylation.

On procède comme pour le phényl-2 benzofuranne en agitant 70 g du composé 66, 31 g de chlorure d'acétyle et 104 g de chlorure stannique dans 400 cm^3 de benzène, pendant 1 h 30. Cela donne 65 g (76 %) de la cétone 67, Eb_{15} = 215°, qui forme des prismes incolores, F = 96°, dans le cyclohexane, Rf = 0,45 (avec le même éluant que précédemment).

Analyse : $C_{16}H_{12}O_2$ = 236

Calc. % : C 81,35 H 5,08

Tr. : 81,01 5,21

2/ Benzoylation.

On opère de la façon habituelle avec 15 g de phényl-3 benzofuranne, 12 g de chlorure de benzoyle et 22 g de chlorure stannique dans 150 cm^3 de benzène. Par distillation on isole 1,3 g de produit de départ non réagi et 17,8 g (77 %) de la cétone 70 qui se présente sous forme de microcristaux jaunes, F = 92,5° dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole.

Analyse : $C_{21}H_{14}O_2$ = 298

Calc. % : C 84,56 H 4,69

Tr. : 84,27 4,83

Acétylation du diméthyl-2,3 phényl-4 benzofuranne 73.

1/ Par le chlorure stannique.

On conserve, sous agitation, à la température ambiante, pendant 1 h 30, 10 g de ce benzofuranne, 3,8 g de

chlorure d'acétyle et 13,4 g de chlorure stannique dans 100 cm^3 de benzène. On traite selon l'usage et sépare par distillation 2,5 g du produit de départ récupéré et 4,2 g (35 %) de la cétone 76 (Eb_{16} = 241°) qui constitue des microcristaux incolores, F = 84°, dans le cyclohexane, Rf = 0,54 (même éluant que précédemment).

Analyse : $C_{18}H_{16}O_2$ = 264

Calc. % : C 81,81 H 6,66

Tr. : 81,61 6,38

2/ Par le chlorure d'aluminium.

On agite vigoureusement, à 15°, pendant 22 h, une suspension de 9,8 g de ce catalyseur dans une solution formée par 15 g du benzofuranne 73 et 5,7 g de chlorure d'acétyle, dans 150 cm^3 de sulfure de carbone. Le traitement habituel fournit 14,5 g (81 %) de la cétone 76 à l'état pur.

Acétylation du diméthyl-2,3 phényl-5 benzofuranne 77.

On opère comme dans le cas précédent avec 20 g de ce composé, 7 g de chlorure d'acétyle et 12 g de chlorure d'aluminium, dans 200 cm^3 de sulfure de carbone. Après le traitement requis et une distillation à Eb_{10} = 235-237°, on aboutit à 20,4 g d'un mélange de la cétone 79 et du benzofuranne 77 dont l'analyse par chromatographie en phase vapeur révèle qu'il contient 76 % de la cétone en question. La recristallisation de ce mélange dans l'éther de pétrole fournit 12 g, sous forme de prismes incolores, F = 91-92°; Rf = 0,57 (même éluant que précédemment).

Analyse : $C_{18}H_{16}O_2$ = 264

Tr. % : C 82,10 H 6,34

Acétylation du diméthyl-2,3 phényl-6 benzofuranne 75.

Toujours dans les mêmes conditions, on traite 25 g du composé 75 par 3,6 g de chlorure d'acétyle et 16,5 g de chlorure d'aluminium, dans 250 cm^3 de sulfure de carbone. Après les opérations habituelles, une distillation à Eb_{15} = 210-285°, sans palier, fournit 23 g d'un mélange du benzofuranne 75 et des cétones 85, 86 et 87, qui est analysé par chromatographie sur couche mince et par chromatographie en phase vapeur. Par rectification de ce mélange, on en sépare à $Eb_{0,3}$ = 145-150°, 9,5 g du benzofuranne 75 pratiquement pur et à $Eb_{0,3}$ = 171-190°, 11,7 g d'un nouveau mélange des trois cétones sus-indiquées.

Après plusieurs recristallisations dans un mélange de cyclohexane et d'éther de pétrole, on en extrait 4 g du diméthyl-2,3 acétyl-4 phényl-6 benzofuranne 85 sous forme de microcristaux beiges, F = 88°; Rf = 0,60 (même éluant que précédemment).

Analyse : $C_{18}H_{16}O_2$ = 264

Tr. % : C 81,87 H 6,83

Le résidu de l'évaporation des eaux-mères de la cristallisation précédente est rectifié en deux fractions :

a/ la fraction à Eb_9 = 265-270° (1,5 g) est formée d'un mélange des cétones 86 et 87 qu'on recristallise dans le cyclohexane, puis soumet à une chromatographie sur colonne d'alumine, en éluant avec du benzène. On isole ainsi l'acétyl-4' diméthyl-2,3 phényl-6 benzofuranne 86 qui donne des microcristaux jaunes, F = 143°, dans l'éther de pétrole ; Rf = 0,40.

Analyse : $C_{18}H_{16}O_2$ = 264

Tr. % : C 81,59 H 6,47

b/ la fraction à Eb_9 = 275-295° abandonne, après trois recristallisations dans un mélange de trois parties de benzène

et d'une partie de cyclohexane, le diacétyl-4,4' diméthyl-2,3 phényl-6 benzofuranne 87 en aiguilles cotonneuses jaune pâle, F = 132°; Rf = 0,13 (même éluant que précédemment).

Analyse : $C_{20}H_{18}O_3$ = 306

Calc. % : C 78,43 H 5,88

Tr. : 78,29 5,89

Acétylation du diméthyl-2,3 phényl-7 benzofuranne 88.

1/ Par le chlorure stannique.

On réalise l'acétylation, à température ambiante, avec 20 g du composé 88, 7,6 g de chlorure d'acétyle et 26,8 g de chlorure stannique dans 200 cm^3 de benzène. On traite comme de coutume, distille à Eb_{15} = 220-250°, 21 g d'un produit dont la chromatographie en phase vapeur montre qu'il s'agit d'un mélange. On le rectifie donc pour en séparer à Eb_{15} = 200-210°, 2 g du produit de départ 88, puis à Eb_{15} = 235-255°, 18,5 g d'un nouveau mélange enrichi en acétyl-4 diméthyl-2,3 phényl-7 benzofuranne 90. Par cristallisation lente, pendant 36 h, dans 150 cm^3 de cyclohexane, il s'en sépare 8,3 g de cette cétone qui forme des microcristaux incolores, F = 110°, après une dernière recristallisation dans l'éther de pétrole, Rf = 0,66 (même éluant que précédemment).

Analyse : $C_{18}H_{16}O_2$ = 264

Tr. % : C 81,58 H 6,37

La solution cyclohexanique dont on a ainsi séparé la majeure partie de la cétone 90 est évaporée et le résidu en est fixé sur une colonne d'alumine qu'on élue au benzène. Après passage d'un mélange de benzofuranne 88 et de la cétone 90, on isole une autre fraction contenant le diméthyl-2,3 acétyl-5 phényl-7 benzofuranne 91 qui donne des prismes incolores, F = 130°, par

recristallisation dans un mélange à parts égales, de cyclohexane et d'éther de pétrole; Rf = 0,60.

Analyse : $C_{18}H_{16}O_2$ = 264

Tr. % : C 81,55 H 6,42

2/ Par le chlorure d'aluminium.

On opère comme pour le composé 73, avec 20 g du benzofuranne 88, 7 g de chlorure d'acétyle et 12 g de chlorure d'aluminium dans 200 cm^3 de sulfure de carbone. On traite comme dans le cas de l'acétylation réalisée en présence de chlorure stannique.

Acétylation du tétraméthyl-2,2',3,3' bibenzofuranne-5:5' 96.

Elle a été réalisée en maintenant en contact, à température ambiante, sous agitation pendant 21 h, 20 g du benzofuranne 96, 11,8 g de chlorure d'acétyle et 20,3 g de chlorure d'aluminium dans 250 cm^3 de sulfure de carbone.

Après le traitement habituel , on extrait la partie aqueuse au chloroforme, lave à l'eau la phase organique et évapore le solvant sous pression réduite. La recristallisation du résidu dans le benzène fournit 17 g (68 %) du diacétyl-6,6' tétraméthyl-2,2',3,3' bibenzofuranne-5:5' 98 sous forme de microcristaux beiges, F = 241° (par projection).

Analyse : $C_{24}H_{22}O_4$ = 374

Calc. % : C 77,00 H 5,88

Tr. : 77,18 6,13

T A B L E A U K

SPECTRES DE R.M.N. des cétones.

N°	CH_3		$COCH_3$		H		Couplage
	Pos.	δ	Pos.	δ	Pos.	δ	
59			3	2,35	m.(9H)	7,30 à 8,30	
60			6	2,55	3 4;3'; 4';5' 5;2';6' 7	6,85 7,30 à 7,60 7,70 à 7,90 8,00	
63					m(14H)	7,20 à 8,00	
67			2	2,40	m.(9H)	7,00 à 7,70	
70					m(14H)	7,05 à 7,80	
76	2 3	2,35 1,70	6	2,50	5 7 5H(s)	7,70 7,95 7,40	$J_{5,7}$ = 2,5Hz
79	2 3	2,35 2,15	6	2,00	4 7 5H(s)	7,35 7,65 7,40	
85	2 3	2,35 2,20	4	2,65	5;7 m.(5H)	7,65;7,72 7,30 à 7,75	$J_{5,7}$ = 1,6Hz
86	2 3	2,40 2,15	4'	2,60	2'et6' 3'et5' 1H 2H	7,70 8,00 7,65 7,45	
87	2 3	2,40 2,15	4; 4'	2,60; 2,70	5 7 2';6' 3';5'	7,65 7,70 7,50 à 7,70 7,90 à 8,05	$J_{5,7}$ = 2 Hz
90	2 3	2,40 2,25	4	2,65	5;6 2';5' m.(3H)	7,30;7,60 7,75 à 7,85 7,30 à 7,60	$J_{5,6}$ = 8 Hz
91	2 3	2,30 2,10	5	2,60	4;6 m.(2H) m.(3H)	7,90;8,05 7,80 à 8,00 7,30 à 7,60	$J_{4,6}$ = 2 Hz
98	2 et 2' 3 et 3'	2,45 2,15	6 et 6'	2,25	4 et 4' 7 et 7'	7,25 7,85	

Solvant : $CDCl_3$ m. : massif

Les oximes des acyl-phényl-benzofurannes ont été préparées, selon la technique habituelle, en neutralisant le chlorhydrate d'hydroxylamine soit par l'acétate de sodium, dans le cas des composés 61, 68, 99 et 103, soit par la soude, dans celui des composés 71 et 72, 82, 93, soit enfin par la pyridine dans celui du composé 64. Après recristallisation dans le cyclohexane ou dans l'éthanol pur ou dilué, on obtient ainsi, sous forme d'aiguilles ou de microcristaux incolores, les oximes indiquées dans le tableau L.

Quant aux oximes 71 et 72 , obtenues avec un rendement global de 96 %, elles ont pu être séparées par recristallisation fractionnée dans l'éthanol, le composé 71 étant le moins soluble.

Transpositions de BECKMANN.

Elles ont été effectuées en maintenant les oximes 61, 82, 93, 99 et 103 pendant 1 h et les oximes 64 et 68 pendant 6 h, dans 5 fois leur poids d'acide acétique saturé d'acide chlorhydrique à l'ébullition. Après refroidissement, on verse dans l'eau, essore et recristallise directement sauf pour l'amide 69 qu'il convient d'extraire au benzène, au début du traitement. On isole ainsi :

- 62 : aiguilles incolores (d'un mélange de benzène et d'éthanol), F = 202°; Rdt = 90 %.

  Analyse : $C_{16}H_{13}O_2N$ = 251

  Calc. % : C 76,49 H 5,17 N 5,57

  Tr. : 75,99 5,30 5,38

- 65 : microcristaux saumon (du cyclohexane), F = 177° (par projection); Rdt = 30 %.

  Analyse : $C_{21}H_{15}O_2N$ = 313

T A B L E A U L

OXIMES DES ACYL-PHENYL-BENZOFURANNES.

Cétones de départ	Oximes formées	Rdt %	F°	Calc. %			Tr. %		
				C	H	N	C	H	N
59	61	37	110	76,49	5,17	5,57	76,48	5,04	5,77
63	64	92	152 (b)	80,51	4,79	4,47	80,67	4,77	4,35
67	68	98	146 (b)	76,49	5,17	5,57	76,23	5,23	5,34
70	71	51 (a)	195 (b)	80,51	4,79	4,47	80,49	4,87	4,53
	72	26 (a)	180 (b)	-	-	-	80,30	4,79	4,57
79	82	98	224 (c)	77,42	6,09	5,01	77,26	6,07	5,15
90	93	94	189 (b)	-	-	-	77,14	6,36	4,82
98	99	97	266 (b)	71,28	5,94	6,93	70,98	5,97	6,86
	103	95	124 (b)	77,97	5,41	5,05	77,80	5,51	4,94

(a) En produit pur isolé.

(b) Par projection.

(c) Avec sublimation; par chauffage progressif dès 200°.

T A B L E A U M

SPECTRES DE R.M.N. des oximes.

N°	Solvant	CH_3		=N-OH	H		Couplage
		Positions	δ	δ	Positions	δ	
61	DMSO	Ox (a)	2,30 à 2,35	invisible	massif (9H)	7,30 à 8,00	
64	DMSO			11,80	massif(14H)	7,00 à 7,80	
68	$CDCl_3$	Ox	2,05	9,90	massif (9H)	7,00 à 7,50	
71	DMSO			11,90	massif(14H)	7,20 à 7,70	
72	DMSO			11,90	massif(14H)	7,10 à 7,80	
82	$CDCl_3$	Ox 2 3	1,75 2,45 2,20	invisible	1H 1H massif (5H)	7,30 7,50 7,45	
93	$CDCl_3$	Ox 2 3	2,35 2,40 2,15	9,25	5 6 2' et 6' massif (3H)	7,40 7,20 7,80 à 8,00 7,10 à 7,70	$J_{5,6}$ = 8 Hz
99	DMSO	Ox(5) et Ox(5') 2 3	1,70 2,40 2,15	11(3 pics)	4 et 4' 7 et 7'	7,30 ; 7,45	

(a) CH_3 de la chaîne acétoxime.

Calc. % : C 80,51 H 4,79 N 4,47

Tr. : 80,39 4,81 4,63

- 69 : cristaux beiges (du cyclohexane), F = 183°; Rdt = 20 %.

Analyse : $C_{16}H_{13}O_2N$ = 251

Calc. % : C 76,49 H 5,17 N 5,57

Tr. : 76,30 5,32 5,76

- 83 : aiguilles beiges (du cyclohexane), F = 168°; Rdt = 90 %.

Analyse : $C_{18}H_{17}O_2N$ = 279

Calc. % : C 77,42 H 6,09 N 5,01

Tr. : 77,50 6,31 4,80

- 94 : microcristaux beiges (du benzène), F = 203°; Rdt = 94 %.

Analyse : $C_{18}H_{17}O_2N$ = 279

Tr. % : C 77,84 H 6,35 N 4,85

- 100 : microcristaux jaunes formés par sublimation, F = 320°; Rdt = 78 %.

Analyse : $C_{24}H_{24}O_4N_2$ = 404

Calc. % : C 71,28 H 5,94 N 6,93

Tr. : 71,53 5,63 6,64

- 102 : microcristaux beiges (d'un mélange de benzène et d'éther de pétrole), F = 192°; Rdt = 98 %.

Analyse : $C_{18}H_{15}O_2N$ = 277

Calc. % : C 77,97 H 5,41 N 5,05

Tr. : 78,06 5,62 4,99

Les phénanthridines ont été formées en chauffant pendant 1 h au bain-marie, à l'ébullition, les acétamides avec 2 fois - et 4 fois dans le cas du composé 100 - leur poids d'oxychlorure de phosphore fraîchement distillé. On laisse ensuite refroidir, verse dans une grande quantité d'acide chlorhydrique N, amène à pH 12 par addition d'ammoniaque, extrait à l'éther, lave la

solution organique à l'eau, la sèche, en élimine le solvant et recristallise pour avoir :

- 84 : prismes jaunes (d'un mélange de cyclohexane et de benzène), F = 204°; Rdt = 70 %.

Analyse : $C_{18}H_{15}ON$ = 261

Calc. % :	C 82,75	H 5,74	N 5,36	
Tr. :	82,54	5,81	5,60	

Spectre I.R. : 880 et 759 cm^{-1} (séquences des sommets non substitués.

Chlorhydrate : paillettes jaunes (de l'éthanol), F = 240°.

Analyse : $C_{18}H_{16}ONCl$ = 297,5

Calc. % :	C 72,60	H 5,37	N 4,70	Cl 11,93
Tr. :	72,43	5,51	4,63	11,85

- 101 : microcristaux ocres (d'un mélange de benzène et d'éther de pétrole), F = 274°, instantané, par projection; par chauffage progressif, on observe une première fusion à 260° puis resolidification; Rdt = 69 %.

Analyse : $C_{22}H_{19}O_2N$ = 329

Calc. % :	C 80,24	H 5,77	N 4,25
Tr. :	80,03	6,08	4,21

Spectre I.R.: 859 et 852 cm^{-1} (sommets isolés non substitués).

L'acétamidine 95 recristallise de l'éther de pétrole en microcristaux crème, F = 128°; Rdt = 18 %.

Analyse : $C_{34}H_{30}O_2N_2$ = 498

Calc. % :	C 82,00	H 6,07	N 5,63
Tr. :	81,87	5,97	5,71

Spectre I.R. : 3240 cm^{-1} (NH); 1638 cm^{-1} (C=N); 815 cm^{-1} (deux sommets contigus libres); 762 et 613 cm^{-1} (5 sommets contigus libres).

T A B L E A U N

SPECTRES DE R.M.N. des amides.

Composés	SOlvant	CH_3		NH	H	
		Positions	δ	δ	Positions	δ
62	DMSO	Am [a]	2,20	9,80	massif (9H)	7,20 à 8,10
65	DMSO			6,20	massif(14H)	6,80 à 7,60
69	DMSO	Am	2,05	10,50	massif (9H)	7,20 à 7,70
83	$CDCl_3$	Am	1,95	8,30	4	7,20
		2	2,35		massif (6H)	7,35 à 7,50
		3	2,10			
94	$CDCl_3$	Am	2,30	invisible	2H	7,75 à 7,95
		2	2,40		massif (5H)	7,20 à 7,70
		3	2,20			

[a] CH_3 de la chaîne acétamide.

T A B L E A U 0

SPECTRES DE R.M.N. des phénanthridines.

Composés	Solvant	CH_3		H	
		Positions	δ	Positions	δ
84	$CDCl_3$	5	3,00	7	8,00
		9	2,40	11	8,30
		10	2,15	massif (6H)	7,30 à 8,70
101	$CDCl_3$	2 et 7	2,45	2H (s)	8,00
		3 et 6	2,30		
		11	3,00	2H	8,50

Ethyl-6 diméthyl-2,3 phényl-5 benzofuranne 80.

On chauffe à l'ébullition, pendant 20 mn, une solution de 5 g de la cétone 79 avec 1,4 g d'hydrate d'hydrazine et 1 g de potasse dans 50 cm^3 de diéthylèneglycol. Après le traitement habituel, on distille à Eb_{10} = 194°, 4 g (85 %) du composé 80 qui constitue un liquide ambré, $n_D^{23,5°}$ = 1,6005.

Analyse : $C_{18}H_{18}O$ = 250

Calc. % : C 86,40 H 7,20

Tr. : 86,14 7,14

Spectre de R.M.N. : ($CDCl_3$); CH_3 en 2 : 2,35 ; CH_3 en 3 : 2,10 ; CH_3 (éthylique) : 1,10 ; CH_2 : 2,65 ; H en 4 et 7 : 7,25 et 7,30; massif (5H) : 7,40.

Spectre I.R.: 1632 cm^{-1} (benzofuranne diméthylé en 2 et 3) ; 868 et 858 cm^{-1} (sommets isolés non substitués sur l'homocycle) ; 758, 744, 710 et 697 cm^{-1} (5 sommets contigus non substitués sur le phényle).

Ethyl-4 diméthyl-2,3 phényl-7 benzofuranne 92.

On procède comme ci-dessus à partir de 5 g de la cétone 90 pour avoir 3,8 g (81 %) de ce dérivé 92, liquide ambré, Eb_{14} = 218°, $n_D^{25°}$ = 1,6132.

Analyse : $C_{18}H_{18}O$ = 250

Tr. % : C 86,27 H 7,47

Spectre I.R.: 818 cm^{-1} (deux sommets contigus non substitués sur l'homocycle) ; 753 et 692 cm^{-1} (du phényle), 1632 cm^{-1}.

Acide diméthyl-2,3 phényl-5 benzofuranne carboxylique-6 81.

A une solution d'hypobromite de sodium constituée, à 0°, avec 18 g de brome et 105 cm^3 de soude 7,5 N, on ajoute 10 g de la cétone 79 dans 75 cm^3 de dioxanne. On maintient en

agitant, à la température ambiante, pendant 2 h 30, puis à 60°, pendant 30 mr. On laisse refroidir, extrait à l'éther la cétone qui n'a pas réagi et le bromoforme, puis acidifie la phase aqueuse jusqu'à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans le méthanol. On obtient ainsi 2,2 g (22 %) d'acide 81 sous forme de microcristaux ocres, F = 238°.

Analyse : $C_{17}H_{14}O_3$ = 266

Calc. % : C 76,69 H 5,26

Tr. : 76,45 5,59

Spectre I.R.: 893 cm^{-1} (sommets libres sur l'homocycle) 773 et 697 cm^{-1} (du phényle) ; 942 cm^{-1} (dimérisation par liaison hydrogène intermoléculaire entre carboxyles), 1689 et 1668 cm^{-1} (C=O).

-=o0o=-

Spectre I.R. de la dioxime 99.

3270 cm^{-1} (OH) ; 945 cm^{-1} (-C=N-OH) ; 874, 865 et 858 cm^{-1} (séquence des substitutions sur les homocycles benzofuranniques).

Spectre I.R. du diacétamide 100.

1644 et 1612 cm^{-1} (C=O chélatés) ; 888 et 853 cm^{-1} (sommets isolés libres) ; nombreuses bandes entre 2500 et 2000 cm^{-1} (liaisons hydrogène entre les groupes acétamide, qui semblent indiquer une conformation privilégiée indiquant la proximité des deux groupes en question).

T A B L E A U P

PRINCIPALES BANDES CARACTERISTIQUES DES SPECTRES INFRAROUGES DES CETONES (en cm^{-1})

Composés	C=O	Nombre de sommets contigus non substitués			
		1	2	4	5
59	1662			745	745 ; 696
60	1660	897	817		753 ; 682
67	1677			753 et 747	747 ; 697
76	1670	869			770 ; 757 ; 700
79	1678	878 ; 867			763 ; 751 ; 716 ; 706
85	1675	864			757 ; 692
86	1676	893	808		
87	1676	899 ; 867	812		
90	1667		813		782 ; 758 ; 698
91	1667	872			777 ; 754 ; 695
98	1668	894 ; 875			

C

ÉLABORATION DES BENZOFUROAZÉPINES.

Nous avons retrouvé les caractéristiques précédemment indiquées pour les composés 104 [91], 105 [91], 108 [93], et 109 [93, 94].

Succinoylation du triméthyl-2,3,5 benzofuranne 112.

A une solution de 180 g de ce composé et 168 g d'anhydride succinique dans 1650 cm^3 de nitrobenzène, maintenue à 10° et sous agitation, on ajoute par petites portions, en 45 mn, 300 g de chlorure d'aluminium. On abandonne ensuite pendant 18 h à la température ambiante, traite avec de l'acide chlorhydrique 1 N et entraîne le nitrobenzène à la vapeur . Le résidu est recristallisé dans un mélange à 90 % de benzène et 10 % d'éthanol, ce qui donne 273 g (93 %) d'acide cétonique 113 en aiguilles incolores , F = 148°.

Analyse : $C_{15}H_{16}O_4$ = 260

Calc. %	:	C	69,24	H 6,15
TR.	:		69,50	6,25

Succinoylation du triméthyl-2,3,7 benzofuranne 122.

On opère comme dans le cas précédent, avec 120 g de ce benzofuranne, 112 g d'anhydride succinique et 130 g de chlorure d'aluminium dans 2 l de nitrobenzène. On obtient ainsi 105 g (55 %) d'un mélange des acides cétoniques 127 et 130 dont le

fractionnement ne peut être assuré en l'état.

Action du chlorure du monoester méthylique de l'acide succinique sur le triméthyl-2,3,7 benzofuranne 122.

A une solution constituée avec 31 g et 30 g respectivement, de ces deux réactifs, dans 300 cm^3 de benzène, on ajoute à la température ambiante, 54 g de chlorure stannique, en agitant. Après 4 h d'abandon, on décompose dans de l'acide chlorhydrique 1 N et traite selon l'usage. La distillation à Eb_{20} = 245° donne 36 g (70 %) d'un mélange dont la chromatographie en phase vapeur indique qu'il contient 35 % de l'ester 123 et 65 % de son isomère 124. Après une longue série de recristallisations fractionnées dans l'éther de pétrole et le benzène, on sépare l'ester 124 en microcristaux violacés, F = 157° et l'ester 123 en prismes incolores, F = 92,5°.

Analyses : $C_{16}H_{18}O_4$ = 274

Calc. % :	C 70,13	H 6,62
Tr.		
pour 123 :	70,22	6,67
pour 124 :	69,87	6,61

Estérification du mélange des acides cétoniques isomères 127 et 130.

Dans une solution de 105 g de ce mélange dans 1 l d'éthanol à 95 %, on injecte de l'acide chlorhydrique jusqu'à saturation, en refroidissant. Après 15 h d'abandon à la température ambiante, on chauffe à l'ébullition, au reflux, pendant 3 h 30. On élimine ensuite, sous pression réduite, la majorité de l'éthanol, dilue dans 1 l d'eau, extrait plusieurs fois au benzène, lave la phase organique avec une solution à 3 % de

bicarbonate de sodium, puis à l'eau et poursuit comme il convient. Par distillation à Eb_{21} = 247°, on obtient 90 g (77 %) d'un mélange constitué, d'après la CPV, de 65 % d'ω-(triméthyl-2,3,7 benzofuroyl-5) propionate d'éthyle 126 et 35 % d'ω-(triméthyl-2,3,7 benzofuroyl-4) propionate d'éthyle 125. On en assure le fractionnement par recristallisation dans un mélange de cyclohexane et d'éther de pétrole (6/4) dans lequel l'ester 126 est le moins soluble. On isole ainsi 15 g de cet ester en microcristaux incolores, F = 140°.

Analyse : $C_{17}H_{20}O_4$ = 288

Calc. % : C 70,83 H 6,94

Tr. : 70,90 7,01

Après concentration, les eaux-mères de cristallisation de l'ester 126 sont abandonnées pendant 15 h vers 0° et fournissent 9,5 g de l'ester 125 en microcristaux beiges, F = 74°.

Analyse : $C_{17}H_{20}O_4$ = 288

Tr. % : C 70,87 H 6,85

La saponification de l'ester 125 (9 g), par chauffage pendant 1 h dans une solution hydroalcoolique de 3 g de soude fournit 7,7 g (95 %) d'acide 127 qui recristallise du mélange de benzène et d'éthanol, sous forme de plaquettes beiges, F = 215°.

Analyse : $C_{15}H_{16}O_4$ = 260

Calc. % : C 69,24 H 6,15

Tr. : 69,27 6,15

La saponification de 15 g d'ester 126 est assurée de la même façon avec 5 g de soude. On libère ainsi 11,5 g (87 %) d'acide 130 qui forme des microcristaux incolores, F = 211°, dans le même mélange de solvants.

Analyse : $C_{15}H_{16}O_4$ = 260

Tr. % : C 69,19 H 6,18

T A B L E A U Q

SPECTRES DE R.M.N. des esters méthyliques et éthyliques
des acides ω (triméthyl benzofuroyl) propioniques.

N°	Solvant	CH_3		CH_2		H		Couplage
		Position	δ	Position	δ	Position	δ	
123	$CDCl_3$	2 3 7 Ester	2,40 2,15 2,50 3,70	α et β (a)	3,30 (t) 2,75 (t)	5 6	7,45 7,00	$J_{5,6}$ = 8 Hz
124	$CDCl_3$	2 3 7 Ester	2,40 2,15 2,50 3,70	α et β	3,35 (t) 2,75 (t)	4 et 6	7,65 et 7,85	$J_{4,6}$ = 2 Hz
125	$CDCl_3$	2 3 7 Ester	2,40 2,15 2,55 1,25 (t)	α et β Ester	3,30 (t) 2,75 (t) 4,15 (qu)	5 6	7,45 7,00	$J_{5,6}$ = 8 Hz
126	$CDCl_3$	2 3 7 Ester	2,35 2,15 2,50 1,25 (t)	α et β Ester	3,30 (t) 2,70 (t) 4,15 (qu)	4 et 6	7,65 et 7,85	$J_{4,6}$ = 2 Hz

(a) Positions indiquées par rapport à la fonction cétone.

T A B L E A U R

SPECTRES DE R.M.N. des acides ω (triméthyl benzofuroyl) propioniques.

N°	Solvant	CO_2H	CH_3		CH_2		H		Couplage
			Position	δ	Position	δ	Position	δ	
113	$CDCl_3$	10,6 (large)	2 3 5	2,40 2,05 2,60	α et β (a)	3,30 (m) 2,80 (m)	4 7	7,25 7,70	
127	DMSO	12 (large)	2 3 7	2,45 2,10 2,50	α et β	3,25 2,65 (t)	5 6	7,60 7,10	$J_{5,6}$ = 8 Hz
130	DMSO	non détecté	2 3 7	2,50 2,25 2,55	α et β	3,35 (t) 2,70	4 et 6	7,65 et 7,95	$J_{4,6}$ = 2 Hz

(a) Positions indiquées par rapport à la fonction cétone.

Réduction des acides cétoniques 113, 127 et 130.

On procède comme il a déjà été décrit [81] pour avoir respectivement :

- 114 : cristaux incolores (du cyclohexane), F = 112° , Rdt =89%.

  Analyse : $C_{15}H_{18}O_3$ = 246

  Calc. % : C 73,17 H 7,31

  Tr. : 73,30 7,16

- 128 : microcristaux beiges (du cyclohexane), F = 171° (avec sublimation). Rdt = 40 %.

  Analyse : $C_{15}H_{18}O_3$ = 246

  Tr. % : C 73,29 H 7,23

- 131 : microcristaux incolores (d'un mélange de cyclohexane et de pentane), F = 95°. Rdt = 58 %.

  Analyse : $C_{15}H_{18}O_3$ =246

  Tr. % : C 72,99 H 7,32

Cyclodéshydratation des acides 114, 128 et 131.

On chauffe pendant 2 h, entre 110 et 120°, en agitant vigoureusement, une quantité correspondant à 0,1 mole de l'acide considéré dans de l'acide polyphosphorique préalablement constitué avec 80 g d'anhydride phosphorique et 65 cm^3 d'acide orthophosphorique. On laisse refroidir, verse sur de la glace, extrait au chloroforme et achève selon l'usage pour séparer respectivement les cyclanones suivantes :

- 115 : Eb_{20} = 240°. Aiguilles crème (d'un mélange à parts égales de benzène et de cyclohexane), F = 185°. Rdt = 30 %.

  Analyse : $C_{15}H_{16}O_2$ = 228

  Calc. % : C 78,94 H 7,01

  Tr. : 78,80 6,99

- 129 : microcristaux jaunes (de l'éther de pétrole), F = 100°, Rdt = 90 %

T A B L E A U S

SPECTRES DE R.M.N. des cyclanones.

N°	Solvant	CH_3		CH_2		H	
		Position	δ	Position	δ	Position	δ
104	$CDCl_3$			1 2 3	2,95 (t) 2,00 à 2,40 (m) 2,60 (t)	6,7,8,9	7,00 à 7,60
108	$CDCl_3$			2 3 4	2,40 à 2,70 (m) 2,10 à 2,40 (m) 3,00 (t)	6,7,8 9	7,20 à 7,40 8,00 (m)
115	$CDCl_3$	2 3 5	2,40 2,10 2,30	6 7 8	2,85 (t) 2,00 à 2,20 (m) 2,60 (t)	4	7,30
129	$CDCl_3$	1 et 2 4	2,35 et 2,40 2,45	7 8 9	2,65 (t) 2,00 à 2,50 (m) 3,35 (t)	5	7,75
132	$CDCl_3$	1 CH_3 2 CH_3	2,45 2,40	6 7 8	3,00 (t) 2,00 à 2,35 (m) 2,70 (t)	5	6,80
133	$CDCl_3$	2 3 9	2,40 2,10 2,80	5 6 7	3,00 (t) 1,80 à 2,20 (m) 2,60 (t)	4	7,00

Analyse : $C_{15}H_{16}O_2$ = 228

Tr. % : C 79,01 H 7,12

- un mélange liquide, Eb_{18} = 216° (Rdt = 69 %) dont la CPV indique 35 % de 132 et 65 % de son isomère 133. Le fractionnement en est assuré par chromatographie sur alumine, avec élution au benzène. On trouve ainsi, en premier lieu, la cyclanone 132 qui forme des microcristaux jaunes, F = 71°, dans le pentane.

Analyse : $C_{15}H_{16}O_2$ = 228

TR. % : C 78,73 H 7,00

Il passe ensuite la cyclanone 133 qui donne également des microcristaux jaunes, F = 77°, dans l'éther de pétrole.

Analyse : $C_{15}H_{16}O_2$ = 228

Tr. % : C 78,94 H 6,78

Réduction de la cyclanone 115.

On ajoute par petites fractions une solution de 150 cm^3 de tétrahydrofuranne contenant 5 g de cette cyclanone à une suspension de 0,3 g de $LiAlH_4$ dans 30 cm^3 du même solvant. On chauffe ensuite au reflux pendant 3 h 30, puis on traite selon l'usage. Le résidu d'évaporation du solvant d'extraction est recristallisé dans un mélange de cyclohexane et d'éther de pétrole. On obtient ainsi 4,3 g (86 %) de l'alcool 116, sous forme de microcristaux incolores, F = 120° (par projection).

Analyse : $C_{15}H_{18}O_2$ = 230

Calc. % : C 78,26 H 7,82

Tr. : 78,26 7,81

Les oximes 117 et 134 sont préparées en chauffant pendant 7 h une solution hydroalcoolique de la cyclanone appropriée avec un excès de chlorhydrate d'hydroxylamine et d'acétate de sodium.

T A B L E A U T

SPECTRES DE R.M.N. des oximes.

N°	Solvant	OH	CH_3		CH_2		H	
			Position	δ	Position	δ	Position	δ
105	DMSO	11,30 (s)			1 et 3 2	2,80 (t) 1,90 (m)	6,7,8,9	7,15 à 7,70
109	DMSO	10,80 (s)			2 et 4 3	2,40 à 3,00 1,60 à 2,20 (m)	6,7,8 9	7,10 à 7,60 7,80 (m)
117	DMSO	11,40 (s)	3 2 et 5	2,15 2,35	6 et 8 7	2,40 à 3,00 1,60 à 2,00	4	7,30
134	DMSO	10,80 (s)	1 CH_3 2 CH_3	2,25 2,30	7 8 9	2,60 (t) 1,60 à 2,00 (m) 3,05 (t)	5	7,55

- 117 : microcristaux beiges (du benzène) . F = 284°, avec sublimation. Rdt = 95 %.

Analyse : $C_{15}H_{17}O_2N$ = 243

Calc. % : C 74,07 H 6,99 N 5,76

Tr. : 74,06 6,89 5,63

- 134 : paillettes beiges (du méthanol) . F = 250°, avec sublimation. Rdt = 98 %.

Analyse : $C_{15}H_{17}O_2N$ = 243

Tr. % : C 74,24 H 7,21 N 5,57

L'acétate de l'oxime 117 a été préparé en chauffant au reflux pendant 1 h de l'anhydride acétique contenant l'oxime. On obtient avec un rendement de 70 % l'acétate 120, sous forme de microcristaux beiges (du mélange de benzène et d'éther de pétrole), F = 137°.

Analyse : $C_{17}H_{19}O_3N$ = 285

Calc. % : C 71,57 H 6,66 N 4,91

Tr. : 71,77 6,78 4,82

Transposition de SEMMLER-WOLFF de l'acétate 120.

On injecte lentement, pendant 2 h, de l'acide chlorhydrique sec dans une solution de 30 cm^3 d'acide acétique et 5 cm^3 d'anhydride acétique, portée peu à peu à ébullition, contenant 4 g de l'acétate 120. Après refroidissement, on verse dans l'eau, extrait au benzène. Le résidu d'évaporation du solvant est recristallisé dans un mélange de benzène et de cyclohexane. On obtient 0,9 g (23 %) de l'acétamide 121, sous forme de cristaux beiges, F = 183°.

Analyse : $C_{17}H_{17}O_2N$ = 267

Calc; % : C 76,40 H 6,36 N 5,24

Tr. : 76,55 6,50 5,18

Les transpositions des oximes 105, 109, 117 et 134 en lactames correspondants, sont réalisées par chauffage dans de l'acide polyphosphorique, à raison de 27 g d'anhydride phosphorique et 24 cm^3 d'acide orthophosphorique pour 0,0I mole d'oxime, dans les conditions suivantes :

- à 155-160° pendant 30 mn pour l'oxime 105,
- à 125-130° pendant 15 mn pour l'oxime 109,
- à 145-150° pendant 12 mn pour l'oxime 117,
- à 125-130° pendant 20 mn pour l'oxime 134

Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau glacée et extrait au chloroforme. Après lavage à l'eau de la solution organique jusqu'à neutralité, on élimine le solvant pour isoler les composés ci-après :

- 106 : microcristaux incolores (du toluène), F = 247° (avec sublimation); Rdt = 85 %.

  Analyse : $C_{12}H_{11}O_2N$ = 201

  Calc. % : C 71,64 H 5,47 N 6,96

  Tr. : 71,61 5,64 6,79

- 110 : cristaux incolores (du benzène), F = 179° . Rdt = 80 %.

  Analyse : $C_{12}H_{11}O_2N$ = 201

  Tr. % : C 71,72 H 5,44 N 6,87

- 118 : cristaux beiges (du benzène), F = 179°. Rdt = 53 %.

  Analyse : $C_{15}H_{17}O_2N$ = 243

  Calc. % : C 74,07 H 6,99 N 5,76

  Tr. : 74,14 7,04 5,92

- 135 et 136 qui se forment simultanément, avec un rendement global de 85 %, dans les proportions de 65 % et 35 % respectivement, selon la C.P.V. Leur séparation est effectuée par chromatographie sur plaque Kieselgel Merck, en éluant avec un mélange de 96 % de chloroforme et 4 % d'éthanol, le composé 135 ayant le Rf maximum. Il constitue des microcristaux incolores, F = 241°,

T A B L E A U U

SPECTRES DE R.M.N. des lactames.

N°	Solvant	NH	CH_3		CH_2		H	
			Position	δ	Position	δ	Position	δ
106	$CDCl_3$	8,2 (large)			8 9 10	3,30 à 3,65 (m) 1,90 à 2,40 (m) 3,00 (t)	1,2,3,4	7,20 à 7,70
110	$CDCl_3$	7,1 (large)			6 7 8	3,15 (t) 1,90 à 2,30 (m) 3,30 à 3,60 (m)	1 2,3,4	8,10 à 8,30 (m) 7,10 à 7,40
118	$CDCl_3$	7,8 (large)	2 3 5	2,30 2,10 2,40	6 7 et 8	2,85 (m) 2,15 à 2,45	4	7,00
135	$CDCl_3$	8,2 (large)	1 et 2 4	2,40 2,30 2,45	8 et 9 10	2,00 à 2,50 3,05 (m)	5	6,70
136	$CDCl_3$	7,2 (large)	1 et 2 4	2,40 2,30 2,50	8 et 10 9	2,90 à 3,30 1,80 à 2,20 (m)	5	7,35

dans le benzène.

Analyse : $C_{15}H_{17}O_2N$ = 243

Tr. % : C 73,96 H 6,95 N 5,83

Son isomère 136 fournit des microcristaux beiges, F = 204°, dans un mélange de benzène et de cyclohexane.

Analyse : $C_{15}H_{17}O_2N$ = 243

Tr. % : C 73,78 H 7,04 N 5,74

Réduction des lactames 106, 110 et 118.

A une suspension de 0,05 mole d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 50 cm^3 de tétrahydrofuranne anhydre, on ajoute goutte à goutte, en agitant, une solution de 0,02 mole de lactame dans 200 cm^3 de tétrahydrofuranne. On maintient à l'ébullition pendant 8 h, sous agitation. On ajoute ensuite un peu d'eau, puis la quantité suffisante de soude à 20 % pour provoquer la précipitation d'alumine que l'on filtre. La phase organique est versée dans 1 l d'eau, on extrait à l'éther et poursuit comme d'habitude pour avoir :

- 94 % du composé 107

Chlorhydrate : microcristaux incolores, après digestion dans l'éther, F = 300°, avec sublimation dès 270° par chauffage progressif.

Analyse : $C_{12}H_{14}ONCl$ = 223,5

Calc. % : C 64,42 H 6,26 N 6,26 Cl 15,88

Tr. : 64,33 6,32 6,13 15,84

Picrate : microcristaux jaunes (de l'éthanol), F = 245°.

Analyse : $C_{18}H_{16}O_8N_4$ = 416

Calc. % : C 51,92 H 3,84 N 13,46

Tr. : 52,06 3,88 13,42

T A B L E A U V

SPECTRES DE R.M.N. des azépines.

N°	Solvant	NH	CH_3		CH_2		H	
			Position	δ	Position	δ	Position	δ
107	$CDCl_3$	1,70			6 8 et 10 9	4,10 (s) 2,80(m) et 3,20(m) 1,80 à 2,10 (m)	1,2,3,4	7,10 à 7,60
119	$CDCl_3$	4,20	2 3 5	2,30 2,05 2,40	6 et 9 7 et 8	2,85(m) et 3,10(m) 1,50 à 1,90	4	6,75

- 29 % du composé 111 : liquide visqueux ambré, Eb_1 = 133°.

Chlorhydrate : microcristaux beiges, après digestion dans l'éther, F = 260°.

Analyse : $C_{12}H_{14}ONCl$ = 223,5

Calc. % :	C 64,42	H 6,26	N 6,26	Cl 15,88
Tr. :	64,29	6,35	6,10	15,68

- 83 % du composé 119 : aiguilles brillantes beiges (de l'éther de pétrole), F = 108°.

Analyse : $C_{15}H_{19}ON$ = 229

Calc. % :	C 78,60	H 8,29	N 6,11
Tr. :	78,56	8,26	6,30

B I B L I O G R A P H I E

1/ C. PENE, P. DEMERSEMAN, A. CHEUTIN et R. ROYER, Bull. Soc. chim., 1966, p. 586.

2/ R. ROYER, P. DEMERSEMAN, C. PENE et G. COLIN, Bull. Soc. chim., 1967, p. 915.

3/ M-L. DESVOYE, C. PENE, A. CHEUTIN, P. DEMERSEMAN et R. ROYER, C.R. Acad. Sci., 1967, 265, 1061.

4/ P. DEMERSEMAN, C. PENE, G. COLIN, R. ROYER, R. REYNAUD et P. RUMPF, Bull. Soc. chim., 1972, p. 1366.

5/ F.M. DEAN, Naturally occuring oxygen ring compounds, Butterworths, London, 1963, p. 535.

6/ H. HENECKA, Brevet Américain n° 2.589.378 du 18 mars 1952.

7/ BAYER A.G., Brevet Allemand n° 825.038 du 23 juin 1952.

8/ C.F. KOELSCH, Brevet Américain n° 2.809.201 du 8 octobre 1957.

9/ T. SHIMIZU, Nippon Kagaku Zasshi, 1962, 83, 203.

10/ V.R. KOPPOKA, K. BIEMANN et R.B. WOODWARD, J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 2532.

11/ H. HENECKA et R. LORENZ, Med. Chim., Abhandl. med. Chem. Forschungs staetten Farbenfabriken Bayer, A.G., 1963, 7, 197.

12/ F. HOFFMANN-LA ROCHE et Cie., A.G., Brevet Français n° 1.339.382 du 4 octobre 1963.

13/ V.E. KYBURZ, A. PLETSCHER, H. STAEBLER, H. BESENDORF et A. BROSSI, Chem. und Pharm., Arz. Forsch., 1963, 13, 819.

14/ K.A. JAEGGI et V. RENNER, Brevet Allemand n° 1.945.161 du 12 mars 1970.

15/ C. FOURNIER et F. BOYER, C.R. Acad. Sci., 1970, 270, 1179.

16/ K. WEISE et F. ZYMALKOWSKI, Tetrahedron Letters, 1971, p. 1231.

17/ M. DESCAMPS et F. BINON, Bull. Soc. chim. belges, 1962, 71, 579.

18/ F. ELOY et A. DERYCKERE, Helv. chim. Acta, 1970, 53, 645.

19/ L.A. AKSANOVA, L.M. SHARKOVA, N.F. KUCHEROVA et V.A. ZAGOREVSKI, Khim. geterotsikl. Soedin., 1970, p. 1581.

20/ R.G. REES et C.J. CATTANACH, J. chem. Soc., 1971, p. 53.

21/ V.I. DULENKO, V.I. VOLBUSHKO et G.N. DOROFEENKO, Khim. geterotsikl. Soedin., 1971, 7, 1581.

22/ A. MOORADIAN, Brevets Américains n° 3.452.033 du 24 juin 1969 et 3.481.944 du 2 décembre 1969.

23/ G.R. ALLEN et M.J. WEISS, Brevet Américain n° 3.491.101 du 20 janvier 1970.

24/ E.J. HAWS, J.S.E. HOLKER, A. KELLY, A.D.G. POWELL et A. ROBERTSON, J. chem. Soc., 1959, p. 3598.

25/ S. KOBAYASHI, K. NAKANNISKI et M. OHASHI, Tetrahedron, 1962, 18, 1185.

26/ M. OHASHI et A. TATEMATSU, Shitsuryo Bunseki, 1967, 15, 188.

27/ J.R. HADFIELD, J.S.E. HOLKER et D.N. STANWAY, J. chem. Soc., 1967, p. 751.

28/ W.H. KIRKPATRICK, Iowa State Coll., J. Sci., 1936, p. 75.

29/ N.A. FUJIWARA, M.E. ACTON et L. GOODMAN, J. heterocycl. Chem., 1969, 6, 379.

30/ - id. -, J. heterocycl. Chem., 1969, 6, 389.

31/ B.C. HELMES et J.M. SWAN, Austral. J. chem., 1969, 22, 1963.

32/ E. CAMPAIGNE et J. ASHBY, J. heterocycl. Chem., 1969, 6, 875.

33/ C.H. BROWNING, G.T. MORGAN, J.V. ROBB et L.P. WALLS, J. Path. Bact., 1938, 46, 203.

34/ J.N. CHATTERJEA, J. indian chem. Soc., 1955, 32, 265.

35/ - id. -, J. indian chem. Soc., 1957, 34, 349.

36/ S. KOBAYASHI, T. SHINGU et S. UYEO, Chem. and Ind., 1956, p. 177.

37/ D.H. BARTON et G.W. KIRBY, Proceed. chem. Soc., 1960, p. 392.

38/ - id. -, J. chem. Soc., 1962, p. 806.

39/ D.J. WILLIAMS et D. ROGERS, Proceed. chem. Soc., 1964, p. 357.

40/ R.H. MANSKE, Chem. Rev., 1942, 30, 145.

41/ Organic Reactions, John Wiley and Sons, Inc., New-York, 1957, vol. 6, p. 74-206.

42/ C. POMERANZ, Monatsh. Chem., 1893, 14, 116.

43/ - id. -, Monatsh. Chem., 1894, 15, 299.

44/ - ibid. -, Monatsh. Chem., 1898, 18, 1.

45/ P. FRITSCH, Ber., 1893, 26, 419.

46/ - id. -, Ann. Chem., 1895, 286, 1.

47/ R. ROYER, E. BISAGNI, A-M. LAVAL-JEANTET et J-P. MARQUET, Bull. Soc. chim., 1965, p. 2607.

48/ Organic Reactions, John Wiley and Sons, Inc., New-York, 1957, vol. 6, p. 194-203.

49/ R. ROYER et L. RENE, Bull. Soc. chim., 1970, p. 1037.

50/ R. ROYER, J-L. DEROCQUE, P. DEMERSEMAN et A. CHEUTIN, C.R. Acad. Sci., 1966, 262, 1286.

51/ O. CHALVET, R. ROYER et P. DEMERSEMAN, Bull. Soc. chim., 1970, p. 1483.

52/ A. PICTET et T. SPENGLER, Ber., 1911, 44, 2030.

53/ A. BISCHLER et B. NAPIERALSKI, Ber., 1893, 26, 1903.

54/ R. CAVIER, J. CENAC, R. ROYER, J-P. BUISSON, L. RENE, G. LAMOTTE et P. DEMERSEMAN, Chim. Thér., sous presse.

55/ A.L. MNDZHOYAN et A.A. AROYAN, Isvest. Akad. Nauk. Armayan S.S.R. Khim. Nauki, 1958, 11, 45.

56/ M. DESCAMPS, J. van der ELST et F. BINON, Chim. Thér., 1966, 2, 87.

57/ R. QUELET et J. ALLARD, C.R. Acad. Sci., 1934, 198, 102.

58/ - id. -, Bull. Soc. chim., 1936, p. 1794.

59/ A.H. COOK, J. DOWNER et P. HORNUNG, J. chem. Soc., 1941, p. 502.

60/ E. BISAGNI, J-P. MARQUET, A. CHEUTIN et R. ROYER, Bull. Soc. chim., 1965, p. 1466.

61/ R.H. MANSKE et A. LEDINGHAM, Canadian J. Res., 1939, 17, 14.

62/ B. STASKUN et T. van ES, J. chem. Soc., 1966, p. 531.

63/ L.H. AMUNDSEN et L.S. NELSON, J. amer. chem. Soc., 1951, 73, 242.

64/ G.T. MORGAN et L.P. WALLS, J. chem. Soc., 1931, p. 2447.

65/ L.P. WALLS, J. chem. Soc., 1934, p. 104.

66/ E. RITCHTIE, Proc. Roy. Soc., N.S. WALES, 1945, 78, 147.

67/ L.H. KLEMM, R. MANN et C.D. LIND, J. org. Chem., 1958, 23, 352.

68/ F. POPP et Mc EWEN, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 3773.

69/ R.B. WOODWARD et W.E. DOERING, J. amer. chem. Soc., 1947, 67, 860.

70/ C. GRABE, Ber., 1884, 17, 1370.

71/ A. PICTET et H.J. ANKERSMIT, Ber., 1889, 22, 3339.

72/ E. RITCHTIE, J. Proc. Roy. Soc. N.S. WALES, 1945, 78, 159.

73/ M. DAVIES et S. MIDDELTON, J. chem. Soc., 1958, 159, 822.

74/ R. ROYER, E. BISAGNI et C. HUDRY, Bull. Soc. chim., 1961, p. 936.

75/ A.S. ANGELONI et M. TRAMONTINI, Boll. sci. Fac. Chim. industr., 1963, 21, 243.

76/ R. ROYER, P. DEMERSEMAN, G. COLIN et A. CHEUTIN, Bull. Soc. chim., 1968, p. 4090.

77/ R. ROYER et L. RENE, Bull. Soc. chim., 1970, p. 1029.

78/ Organic Reactions, John Wiley and Sons, Inc., New-York, vol. 2, p. 23.

79/ A.H. SHAY, J. org. Chem., 1965, 30, 3577.

80/ R. ROYER, E. BISAGNI, A. CHEUTIN et J-P. MARQUET, Bull. Soc. chim., 1964, p. 309.

81/ R. ROYER, M. HUBERT-HABART, L. RENE et A. CHEUTIN, Bull. Soc. chim., 1964, p. 1259.

82/ Y. KAWASE, R. ROYER, M. HUBERT-HABART, A. CHEUTIN, L. RENE et J-P. BUISSON, Bull. Soc. chim., 1964, p. 3131.

83/ E. BISAGNI et R. ROYER, Bull. Soc. chim., 1960, 1968.

84/ Y. KAWASE, M. HUBERT-HABART, J-P. BUISSON et R. ROYER, C.R. Acad. Sci., 1964, 258, 5007.

85/ R. ROYER, Y. KAWASE, M. HUBERT-HABART, L. RENE et A. CHEUTIN, Bull. Soc. chim., 1966, p. 211.

86/ R.E. LUTZ et R.J. ROWLETT Jr., J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 1359.

87/ R. ROYER et P. DEMERSEMAN, Indus. chim. Belges, 1967, p. 32.

88/ L. THIELE et T. HOLTZINGER, Ann., 305, 96, (1899).

89/ R. WALLACH, Ann., 312, 187, (1900).

90/ Organic Reactions, John Wiley and Sons, Inc., New-York, vol. 11, p. 1.

91/ F. WINTERNITZ, N.J. ANTIA, M. TUMLIROVA et R. LACHAZETTE, Bull. Soc. chim., 1956, p. 1817.

92/ K. TORI, Shionogi Kenkyusho Nempo, 1962, 12, 114.

93/ J.N. CHATTERJEA, J. indian chem. Soc., 1957, 34, 306.

94/ M. DESCAMPS, J. van der ELST, F. BINON, M. COLOT, R. CHARLIER et F. CHAILLET, Chim. Thér., 1969, 3, 251.

95/ R. ROYER, P. DEMERSEMAN et G. COLIN, Bull. Soc. chim., 1967, p. 4210.

96/ J.K.M. SANDERS et D.H. WILLIAMS, J. amer. chem. Soc., 1971 93, 641.

97/ R. ROYER, E. BISAGNI, C. HUDRY, A. CHEUTIN et M-L. DESVOYE, Bull. Soc. chim., 1963, p. 1003.

ACADÉMIE DE PARIS

UNIVERSITÉ DE PARIS VI

4, Place Jussieu - 75230 PARIS-CEDEX 05

SERVICE DE LA SCOLARITE

Bureau des Enseignements du 3e cycle

TÉLÉPHONE : 336-25-25 - 325-12-21

PERMIS D'IMPRIMER

DOCTORAT : . . . D'UNIVERSITE . . . . . .

THESE DE : . . . . . .

NOM : . . Monsieur GUILLAUMEL . . . . . .

Prénoms : . . Jean . . . . . .

né le 26 Juin . . . 1941 . à . . Rennes . . . . . Dépt : . . Ille et Vilaine

1ère THESE : . . . . "Nouveaux systèmes polycycliques constitués par accolement d'un hétérocycle azoté au squelette du benzofuranne. . . . . .

. . . . . .

. . . . . .

. . . . . .

2e THESE (Propositions faites par l'Université) : . . . . . .

." Intérêt pharmacologique des dérivés du benzofuranne. . . . . .

. . . . . .

. . . . . .

IDENT.M. CADIOT
INATEURS.M.NORMANT
M.ROYER
M.DEMERSEMAN.

ACADÉMIE DE PARIS — UNIVERSITÉ PARIS VI

Vu et Approuvé

PARIS, le . . . 16 Février 1973

Le Président

de l'Université de PARIS VI